SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(22) Dátum podania prihlášky: **22. 6. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **2000-190253**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 6. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **JP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 6. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/JP01/05347**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/98282**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1760-2002

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

C07D267/14,
C07D413/12,
C07D417/12,
A61K 31/553,
A61P 3/06

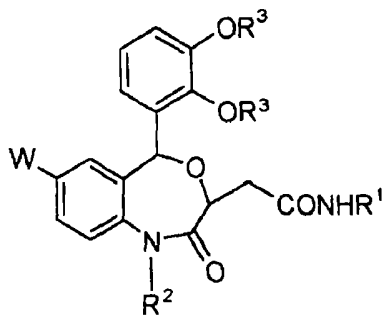
(71) Prihlasovateľ: **Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka-shi, Osaka, JP;**

(72) Pôvodca: **Kori Masakuni, Kobe-shi, Hyogo, JP;**
Miki Takashi, Brokline, MA, US;
Nishimoto Tomoyuki, Suita-shi, Osaka, JP;
Tozawa Ryuichi, Toyonaka-shi, Osaka, JP;

(74) Zástupca: **Obertáš Július, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Benzoxazepinóny, spôsob ich výroby a použitia**

(57) Anotácia:
Opisuje sa zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R^1 znamená prípadne substituovanú 1-karboxyetylovú skupinu, prípadne substituovanú alkyl-sulfonylovú skupinu, prípadne substituovanú (karboxy-cykloalkyl)-alkylovú skupinu alebo skupinu $-X^1-X^2-Ar-X^3-X^4-COOH$ (pričom X^1 a X^4 znamenajú väzbu alebo alkylénovú skupinu, X^2 a X^3 znamená väzbu alebo skupinu –O- alebo –S-, Ar znamená dvojväzbovú aromatickú skupinu atď.), R^2 znamená alkylovú skupinu, prípadne substituovanú alkanoyloxyskupinou a/alebo hydroxylovou skupinou, R^3 znamená alkylovú skupinu a W znamená atóm halogénu atď., alebo jej soľ. Táto zlúčenina má aktivitu znižovať cholesterol a aktivitu znižovať triglyceridy a je užitočná na prechádzanie a/alebo liečenie hyperlipidémie.



(I)

SK 1760-2002 A3

PP 1760-2002

Benzoxazepinóny, spôsob ich výroby a použitie

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka novej benzoxazepínovej zlúčeniny, ktorá je užitočná na predchádzanie a/alebo liečenie hyperlipidémie a je účinná aj na znižovanie cholesterolu a a triglyceridov.

Doterajší stav techniky

Abnormálne zvýšenie koncentrácie lipidov v sére sa nazýva hyperlipidémia alebo hyperlipémia. V sére existuje mnoho lipidov, to znamená cholesterol (ester cholesterolu, voľný cholesterol), fosfolipid (lecitín, sfingomyelín atď.), triglyceridy (neutrálny lipid), voľné mastné kyseliny a ďalšie steroly. Klinickým problémom je zvlášť zvýšenie cholesterolu alebo triglyceridov (*COMMON DISEASE SERIES* č. 19. *Hyperlipidemia,* red. Haruo Nakamura, publikované 10. októbra 1991, Nankodo).

Medzi príklady liečiv na znižovanie hladiny cholesterolu v krvi patria tie liečivá, ktoré vychytávajú žlčové kyseliny a inhibujú ich absorpciu, ako je cholestyramín a colestipol (napríklad USA patent č. 4 027 009), liečivá, ktoré inhibujú acyl-koenzým A cholesterol-acylovú transferázu (ACAT), ako je melinamid (francúzsky patent č. 1 476 569), ktoré inhibujú absorpciu cholesterolu v intestinálnom trakte, a liečivá, ktoré inhibujú biosyntézu cholesterolu. Ako liečivo inhibujúce biosyntézu cholesterolu existuje zvlášť lovastatin (USA patent č. 4 231 938), simvastatin (USA patent č. 4 444 784) a pravastatin (USA patent č. 4 346 227), ktorý inhibuje 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzým A (HMG-CoA) reduktázu.

Popritom ako liečivo, ktoré je užitočné ako činidlo na znižovanie triglyceridov sa používa zlúčenina typu kyseliny fibrovej, ako je chlofibrát (britský patent č. 860 303) a fenofibrát (nemecký patent č. 2 250 327).

Na druhej strane sa opisujú zlúčeniny, ktoré majú aktivitu spočívajúcu v inhibícii biosyntézy cholesterolu, inhibícii syntézy skvalenu, ako opisuje napríklad *Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, *51 (10),* str. 1869 až 1871, japonský patentový spis A H1 (1989) 213288, japonský patentový spis A H2 (1990) 101088, japonský patentový spis A H2 (1990) 235820), japonský patentový spis A H2 (1990), 235821, japonský patentový spis A H3 (1991) 20226, japonský patentový spis A H3 (1991) 68591, japonský patentový spis A H3 (1991) 148288, rovnako ako USA patent č. 5 019 390, USA patent č. 5 135 935, USA patent č. 5 726 306, USA patent č. 5 698 691, európsky patent č. 0 645 377 a spis WO 92/15579, WO 93/09115 a WO 97/10224.

Vhodná regulácia koncentrácie lipidu v sére je mimoriadne dôležitá na predchádzanie alebo liečenie ochorení súvisiacich s aterosklerózou, ktorých predstaviteľom je ischemické zlyhanie srdca a mozgová mŕtvica. Navyše sa predpokladá, že hypertriglyceridémia je komplikovaná poruchami slinivky brušnej. Pretože HMG-CoA reduktáza sa inhibuje inhobítorom HMG-CoA reduktázy, inhibuje sa biosyntéza ďalších zložiek potrebných pre živý organizmus, ako je ubichinón, dolichol a hem A popri biosyntéze cholesterolu, čo sú vedľajšie účinky, ktorých je potrebné sa obávať. Navyše použitie činidiel znižujúcich triglyceridy a zlúčenín typu statinu v tom istom čase je zakázané vzhľadom na hepatoxicitu. Na druhej strane syntáza skvalénu je enzým, ktorý je zahrnutý v podstatnom stupni biosyntetickej cesty cholesterolu. Tento enzým je ten enzým, ktorý katalyzuje reduktívnu dimerizáciu dvoch molekúl farnesyl-pyrofosfátu za vzniku skvalénu.

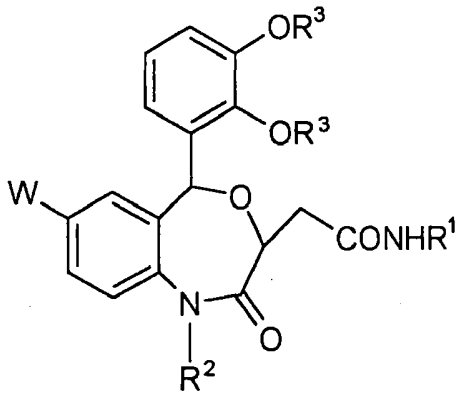
Za týchto okolností je predmetom predloženého vynálezu získať takú zlúčeninu, ktorá je bezpečnejšia, má silnejšiu akivitu spočívajúcu v znižovaní lipidov, ako je aktivita inhibovania syntázy skvalénu (aktivita znižujúca cholesterol) a aktivitu znižujúcu triglycerid, a je užitočná ako liečivo na predchádzanie alebo liečenie hyperlipidémie.

Podstata vynálezu

Autori predloženého vynálezu uskutočnili intenzívne štúdie. Výsledkom bolo, že boli prví, ktorí syntetizovali 4,1-benzoxapínovú zlúčeninu, vyznačujúcu sa tým, že má charakteristickú chemickú štruktúru so špecifickými substituentmi v polohe 1, polohe 3, polohe 5 a polohe 7 a zistili, že táto zlúčenina má neočakávané liečivé účinky, ako je vynikajúca aktivita pri znižovaní lipidov, založené na jedinečnej chemickej štruktúre, čo viedlo k dokončeniu predloženého vynálezu.

To znamená, že predložený vynález sa týka

1. zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I),

v ktorom R^1 znamená prípadne substituovanú 1-karboxyetylovú skupinu, prípadne substituovanú karboxyalkylovú skupinu s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovanú alkyl-sulfonylovú skupinu s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovanú (karboxy-cykloalkyl)-alkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej skupine a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine alebo skupinu všeobecného vzorca: $X^1—X^2—Ar—X^3—X^4—COOH$ (pričom každá skupina X^1 až X^4 znamená väzbu alebo prípadne substituovanú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupina X^2 i X^3 znamená väzbu, skupinu —O—

alebo —S— a Ar znamená prípadne substituovanú dvojväzbovú aromatickú skupinu, za predpokladu, že ak X^1 znamená väzbu, X^2 znamená väzbu a ak X^4 znamená väzbu, X^3 znamená väzbu), R^2 znamená alkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú alkanoyloxyskupinu a/alebo hydroxylovú skupinu, R^3 znamená nižšiu alkylovú skupinu a W znamená atóm halogénu, za predpokladu, že ak R^1 znamená prípadne substituovanú 1-karboxyetylovú skupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka, 4-karboxycyklohexylmetylovú skupinu, alebo 4-karboxymetyl-fenylovú skupinu, R^2 znamená alkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorá má alkanoyloxyskupinu a/alebo hydroxylovú skupinu, alebo jej soli,

2. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), kde R^1 znamená 3-karboxypropylovú skupinu, 1-karboxyetylovú skupinu, prípadne substituovanú alkyl-sulfonylovú skupinu s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovanú (karboxy-cykloalkyl)-alkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej skupine a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovanú (karboxyfuryl)-alkylovú skupinu, prípadne substituovanú karboxy-arylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine, (karboxy-alkyl)-arylovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine alebo (karboxy-alkyl)-aralkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 7 až 14 atómami uhlíka v aralkylovej skupine,

3. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), kde R^1 znamená prípadne substituovanú (karboxy-alkyl)-arylovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine,

4. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), kde R^1 znamená prípadne substituovanú (karboxy-alkyl)-arylovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine,

5. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), kde R^1 znamená prípadne substituovanú (karboxy-alkyl)-fenylovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine,

6. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), kde R^1 znamená prípadne substituovanú (karboxyfuryl)-alkylovú skupinu,

7. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), kde R^2 znamená alkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorá má alkanoyloxyskupinu a/alebo hydroxylovú skupinu,

8. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), kde R^2 znamená alkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorá má prípadne 1 až 3 substituenty, ktoré sa vyberú z hydroxylovej skupiny, acetoxyskupiny, propionyloxyskupiny, *terc*-butoxykarbonyloxyskupiny a palmitoyloxyskupiny,

9. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), kde R^2 znamená 2,2-dimetylpropylovú, 3-hydroxy-2,2-dimetylpropylovú alebo 3-acetoxy-2,2-dimetyl-propylovú skupinu,

10. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), kde R^3 znamená metylovú skupinu,

11. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), kde W znamená atóm chlóru,

12. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), kde poloha 3 znamená R-konfiguráciu a poloha 5 znamená S-konfiguráciu,

13. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), ktorou je

(3R,5S)-N-propánsulfonyl-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid alebo jeho soľ,

(2R)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ,

4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobutánová kyselina alebo jej soľ,

14. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), ktorou je:

trans-4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl-1-cyklohexánkarboxylová kyselina alebo jej soľ,

trans-4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl-1-cyklohexánkarboxylová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]-propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylfenyl]-propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxy-fenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylfenyl]-propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]-propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxy-fenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]-propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxy-fenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ,

4-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxy-fenyl]butánová kyselinaalebo jej soľ,

5-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxy-fenyl]pentánová kyselina alebo jej soľ alebo

5-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]-pentánová kyselina alebo jej soľ,

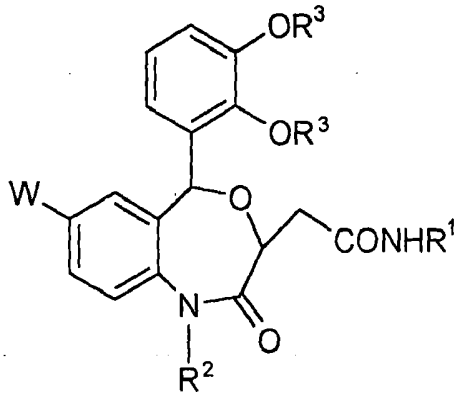
15. zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1), ktorou je:

2-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxypropyl-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]-furán-3-karboxylová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]-propiónová kyselina alebo jej soľ alebo

3-[3-[[3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ.

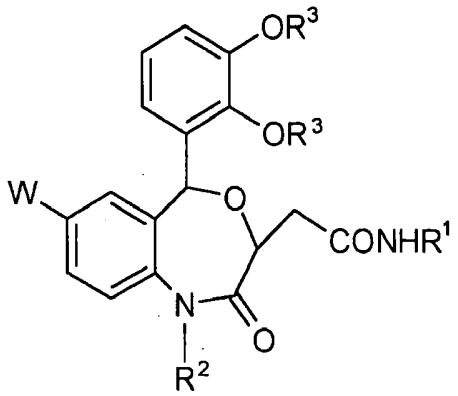
16. proliečivá zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I),

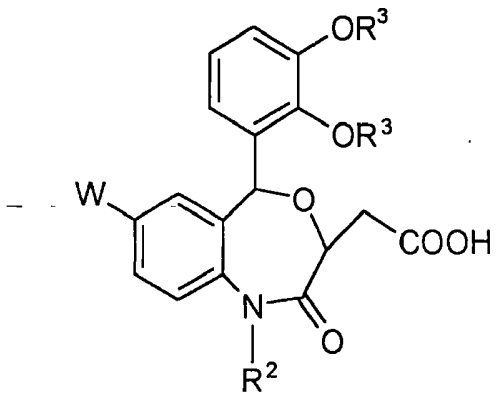
pričom každý symbol znamená ako sa uvádza v bode 1), alebo jej soli,

17. spôsobu výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I),

pričom každý symbol znamená ako sa uvádza v bode ad 1), alebo jej soli, ktorý zahrnuje zreagovanie zlúčeniny všeobecného vzorca II



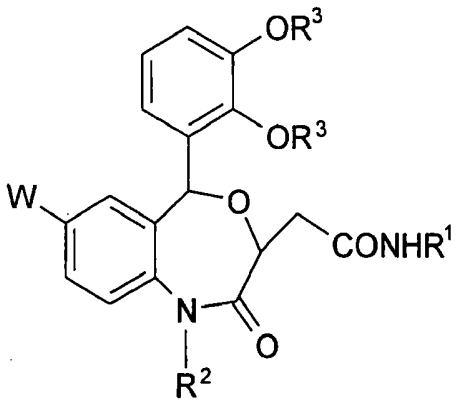
(II),

pričom každý symbol znamená ako sa uvádza v bode ad 1), alebo jej soli alebo reaktívneho derivátu karboxylovej skupiny so zlúčeninou všeobecného vzorca

$$H_2N—R^1,$$

pričom každý symbol znamená ako sa uvádza v bode ad 1), alebo jej soli,

18. farmaceutického prostriedka, ktorý obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I



(I),

pričom každý symbol znamená ako sa uvádza v bode ad 1), jej soľ alebo jej proliečivo,

19. farmaceutického prostriedka podľa vyššie uvedeného bodu ad 18), ktorý je inhibítorom syntézy skvalenu,

20. farmaceutického prostriedka podľa vyššie uvedeného bodu ad 18), ktorý je činidlom znižujúcim triglyceridy,

21. farmaceutického prostriedka podľa vyššie uvedeného bodu ad 18), ktorý je činidlom znižujúcim lipidy,

22. farmaceutického prostriedka podľa vyššie uvedeného bodu ad 18), ktorý je činidlom na predchádzanie alebo liečenie hyperlipidémie,

23. farmaceutického prostriedka podľa vyššie uvedeného bodu ad 18), ktorý je činidlom zvyšujúcim lipoproteínový cholesterol s vysokou hustotou,

24. spôsob inhibovania syntézy skvalenu u cicavca, ktorý to potrebuje, podľa ktorého sa uvedenému cicavcovi podáva efektívne množstvo zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1) alebo jej soli alebo jej proliečiva,

25. spôsobu znižovania triglyceridov u cicavca, ktorý to potrebuje, podľa ktorého sa uvedenému cicavcovi podáva efektívne množstvo zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1) alebo jej soli alebo jej proliečiva,

26. spôsobu znižovania lipidov u cicavca, ktorý to potrebuje, podľa ktorého sa uvedenému cicavcovi podáva efektívne množstvo zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1) alebo jej soli alebo jej proliečiva,

27. spôsobu predchádzania a/alebo liečenia hyperlipidémie u cicavca, ktorý to potrebuje, podľa ktorého sa uvedenému cicavcovi podáva efektívne množstvo zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1) alebo jej soli alebo jej proliečiva,

28. spôsobu zvyšovania lipoproteín-cholesterolu s vysokou hustotou u cicavca, ktorý to potrebuje, podľa ktorého sa uvedenému cicavcovi podáva efektívne množstvo zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1) alebo jej soli alebo jej proliečiva,

29. použitie zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1) alebo jej soli alebo jej proliečiva na výrobu inhibítora syntézy skvalénu,

30. použitie zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1) alebo jej soli alebo jej proliečiva na výrobu činidla znižujúceho triglyceridy,

31. použitie zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1) alebo jej soli alebo jej proliečiva na výrobu činidla znižujúceho hladinu lipidov,

32. použitie zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1) alebo jej soli alebo jej proliečiva na výrobu činidla na preechádzanie alebo liečenie hyperlipidémie a

33. použitie zlúčeniny podľa vyššie uvedeného bodu ad 1) alebo jejsoli alebo jejproliečiva na výrobu činidla zvyšujúceho lipoproteín-cholesterol s vysokou hustotou.

Podrobný opis vynálezu

Vo vyššie uvedenom všeobecnom vzorci R^1 znamená prípadne substituovanú 1-karboxyetylovú skupinu, prípadne substituovanú karboxyalkylovú skupinu s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovanú alkyl-sulfonylovú skupinu s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovanú (karboxy-cykloalkyl)-alkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej skupine a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine, alebo skupinu všeobecného vzorca $—X^1—X^2—Ar—X^3—X^4—COOH$ (v ktorom každá skupina X^1 až X^4 znamená väzbu alebo prípadne substituovanú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupina X^2 i X^3 znamená väzbu, skupina —O— alebo —S— a Ar znamená prípadne substituovanú dvojväzbovú aromatickú skupinu za predpokladu, že ak X^1 znamená väzbu, potom X^2 znamená väzbu, a ak X^4 znamená väzbu, potom X^3 znamená väzbu).

Medzi príklady alkylovej skupiny s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka v prípadne substituovanej karboxyalkylovej skupine s alkylovou skupinou s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka patria propylová, butylová, pentylová a hexylová skupina. Z nich sú výhodné propylová a butylová skupina, výhodnejšia je propylová skupina.

Medzi príklady alkylovej skupiny s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka v prípadne substituovanej alkyl-sulfonylovej skupine s alkylovou skupinou s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka reprezentovanej skupinou R^1 patria propylová, butylová, pentylová a hexylová skupina. Z nich je výhodná propylová a butylová skupina, výhodnejšia je propylová skupina.

Medzi príklady cykloalkylovej skupiny s 5 až 7 atómami uhlíka v prípadne substituovanej (karboxy-cykloalkyl)-alkylovej skupine s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej skupine a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine reprezentovanej R^1 patria cyklopentylová, cyklohexylová a cykloheptylová

skupina. Z nich je výhodná cyklopentylová a cyklohexylová skupina, najvýhodnejšia je cyklohexylová skupina.

Medzi príklady alkylovej skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v prípadne substituovanej (karboxy-cykloalkyl)-alkylovej skupine s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej skupine a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine reprezentovanej R^1 patria metylová, etylová, propylová a izopropylová skupina. Z nich je výhodná metylová a etylová skupina, výhodnejšia je metylová skupina.

Medzi príklady „alkenylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka" v „prípadne substituovanej alkenylénovej skupine s 1 až 4 atómami uhlíka" reprezentovanej X^1 a X^4 zo skupiny všeobecného vzorca $—X^1—X^2—Ar—X^3—X^4—COOH$ z R^1 patria metylénová, dimetylénová, trimetylénová, tetrametylénová skupina atď., výhodná je alkenylová skupina s 1 až 3 atómami uhlíka. Zvlášť výhodná je skupina s rovným reťazcom.

Medzi príklady „dvojväzbovej aromatickej skupiny" v „prípadne substituovanej dvojväzbovej aromatickej skupine" reprezentovanej Ar patria dvojväzbová aromatická uhľovodíková skupina, dvojväzbová aromatická heterocyklická skupina atď.

Ako dvojväzbová aromatická uhľovodíková skupina existuje napríklad skupina, ktorá sa vytvorí odstránením akéhokoľvek jedného atómu z arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka (napr. fenylovej, naftylovej skupiny atď.) atď., a ako dvojväzbová aromatická uhľovodíková skupina je výhodná fenylénová skupina.

Ako dvojväzbová aromatická heterocyklická skupina existuje napríklad skupina, ktorá sa vytvorí odstránením akéhokoľvek jedného atómu z aromatickej heterocyklickej skupiny obsahujúcej ako atómy, ktoré konštituujú kruh (atómy kruhu), aspoň jeden (s výhodou 1 až 4, výhodnejšie 1 až 2) heteroatóm(y), ktoré sa vyberú z jedného až troch (s výhodou jedného alebo dvoch) druhov heteroatómov, ktoré sa vyberú z atómu kyslíka, atómu síry a atómu dusíka atď.

Medzi príklady aromatickej heterocyklickej skupiny patria 5- alebo 6-článkové aromatické monocyklické heterocyklické skupiny, ako je furylová, tienylová, pyrolylová, oxazolylová, izoxazolylová, tiazolylová, izotiazolylová, imidazolylová, pyrazolylová, 1,2,3-oxadiazolylová, 1,2,4-oxadiazolylová, 1,3,4-oxadiazolylová, frazanylová, 1,2,3-tiadiazolylová, 1,2,4-tiadiazolylová, 1,3,4-tiadiazolylová, 1,2,3-triazolylová, 1,2,4-triazolylová, tetrazolylová, pyridylová, pyridazinylová, pyrimidinylová, pyrazinylová, triazinylová skupina atď. (s výhodou furylová, tienylová, pyrolylová, imidazolylová, tiazolylová, pyridylová skupina atď.), 8- až 12-článkové aromatické kondenzované heterocyklické skupiny, ako je benzofuranylová, izobenzofuranylová, benzo[b]tienylová, indolylová, izoindolylová, 1H-indazolylová, benzimidazolylová, benzoxazolylová, 1,2-benzoizoxazolylová, benzotiazolylová, benzopyranylová, 1,2-benzotiazolylová, 1H-benzotriazolylová, chinolylová, izochinolylová, cinolinylová, chinazolinylová, chinoxalinylová, ftalazinylová, neftyridinylová, purinylová, pteridinylová, karbazolylová, α-kar-bolinylová, β-karbolinylová, γ-karbolinylová, akridinylová, fenoxazinylová, fenotiazinylová, fenazinylová, fenoxatiinylová, tiantrenylová, fenantridinylová, fenantrolinylová, indolizinylová, pyrolo[1,2-b]pyridazinylová, pyrazolo[1,5-a]py-ridylová, imidazo[1,2-a]pyridylová, imidazo[1,5-a]pyridylová, imidazo[1,2-b]py-ridazinylová, imidazo[1,2-a]pyrimidinylová, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridylová, 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazinylová skupina atď. (s výhodou heterocyklický kruh pozostávajúci z vyššie uvedenej 5- alebo 6-článkovej aromatickej monocyklickej heterocyklickej skupiny kondenzovanej s benzénovým kruhom alebo heterocyklický kruh pozostávajúci z rovnakých alebo rozličných dvoch vyššie uvedených 5- alebo 6-článkových aromatických monocyklických heterocyklických skupín kondenzovaných s benzénovým kruhom, výhodnejšie heterocyklický kruh pozostávajúci z vyššie uvedenej 5- alebo 6-článkovej aromatickej monocyklickej heterocyklickej skupiny) a podobne.

Medzi príklady substituenta „alkylénovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka" v „prípadne substituovanej alkylénovej skupine s 1 až 4 atómami uhlíka" reprezentovanej X^1 a X^4 a „dvojväzbovej aromatickej skupiny" v „prípadne substituovanej dvojväzbovej aromatickej skupine" reprezentovanej Ar patria i) karboxylová skupina prípadne esterifikovaná alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami

uhlíka alebo aryl-alkylovou skupinou so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine (ako je napríklad metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, *terc*-butylová, fenylová, benzylová a podobné skupiny), ii) skupina kyseliny fosforečnej prípadne mono- alebo disubstituovaná alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka (ako je napríklad metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, pentylová, izopentylová, neopentylová, hexylová a podobné skupiny) alebo alkanoyloxy-alkylová skupina s 2 až 7 atómami uhlíka v alkanoyloxyskupine a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine, ako je acetoxymetylová a pivaloyloxymetalová skupina, iii) skupina sulfónovej kyseliny, iv) sulfonamidová skupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo aryl-alkylovou skupinou so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine (ako je napríklad metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, *terc*-butylová, benzylová a podobné skupiny), v) hydroxylová skupina a sulfhydrylová skupina, prípadne alkylované akylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka (ako je napríklad metylová, etylová, propylová a podobné skupiny), vi) karbamoylová skupina, vii) fenylová skupina, prípadne substituovaná 1 až 5 substituentmi [ako je napríklad hydroxylová skupina, atóm chlóru, atóm fluóru, aminosulfonylová skupina, aminoskupina, prípadne substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka (ako je napríklad metylová, etylová, propylová a podobná skupina)], ktorá sa môže pripojiť atómom kyslíka alebo atómom síry, viii) aminová skupina, prípadne mono- alebo disubstituovaná alkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka (ako je napríklad metylová, etylová, propylová a podobné skupiny), ix) cyklická aminová skupina (napríklad 5- až 6-článková cyklická aminová skupina, prípadne obsahujúca atóm kyslíka alebo atóm síry ako cyklický atóm konštituujúci kruh vedľa atómu dusíka, ako je cyklická aminová skupina odvodená (odstránením jedného atómu vodíka) od cyklického amínu, ako je piperidín, pyrolidín, morfolín, tiomorfolín, piperazín, 4-metylpiperazín, 4-benzyl-piperazín, 4-fenylpiperazín, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín a ftalimidová a podobné skupiny), prípadne substituovaná 1 až 3 alkylovými skupinami s 1 až 3 atómami uhlíka (ako je napríklad metylová, etylová a podobné skupiny), benzylovou a fenylovou skupinou a podobnými, x) 5- až 6-článková aromatická heterocyklická

skupina obsahujúca 1 až 4 heteroatómy, ktoré sa vyberú z atómu dusíka, kyslíka a síry (ako je napríklad pyridylová, imidazolylová, indolylová, tetrazolylová a podobné skupiny), ktoré sa môžu napojiť atómom kyslíka alebo atómom síry, xi) atóm halogénu (ako je napríklad atóm chlóru, fluóru, brómu, jódu atď.), xii) alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka (ako je napríklad metylová, etylová, prpylová, izopropylová, butylová, *terc*-butylová skupina atď.), alkoxyskupina s 1 až 4 atómami uhlíka (ako je napríklad metoxyskupina, etoxyskupina, propoxyskupina, izopropoxyskupina, butoxyskupina, *terc*-butoxyskupina atď.) a alkyltioskupina s 1 až 4 atómami uhlíka (ako je napríklad metyltioskupina, etyltioskupina, propyltioskupina, izopropyltioskupina, butyltioskupina, *terc*-butyl-tioskupina atď., z ktorých každá sa môže substituovať substituentom, ktorý sa vyberie z alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyltioskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxylovej a fenylovej skupiny, xiii) cykloalkylová skupina s 5 až 7 atómami uhlíka (ako je napríklad cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová skupina atď.) a xiv) alkanoylskupina s 1 až 7 atómami uhlíka (ako je napríklad formyloxyskupina, acetoxyskupina, propionyloxyskupina, butyryloxyskupina, *terc*-butoxykarbonyloxyskupina, izobutyryloxyskupina, valeryloxyskupina, pivaloyl-oxyskupina atď.). Počet týchto substituentov môže byť 1 až 6, s výhodou 1 až 3 v akýchkoľvek možných polohách. Navyše sa môžu dva substituenty navzájom nadviazať, takže vytvoria alkylénovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alkylénoxyskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alkyléndioxyskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo podobne. Napríklad ak dva protiľahlé substituenty na fenylovej skupine sú navzájom na seba nadviazané, potom tvoria tetrahydronaftalénovú skupinu.

Medzi špecifické príklady skupiny reprezentovanej všeobecným vzorcom $—X^1—X^2—Ar—X^3—X^4—COOH$ ako R^1 patrí prípadne substituovaná (karboxy-heteroaryl)-alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine [s výhodou prípadne substituovaná (karboxy-furyl)alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine], prípadne substituovaná (karboxy-aryl so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine)-alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovaná karboxy-heteroarylová skupina, prípadne substituovaná karboxy-arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka v

arylovej skupine, prípadne substituovaná (karboxy-alkyl)-heteroarylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovaná (karboxy-alky)-arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine [s výhodou (karboxy-alkyl)-arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine a s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine], prípadne substituovaná (karboxy-alkyl)-heteroaryl-alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v obidvoch alkylových skupinách, prípadne substituovaná (karboxy-alkyl)-aralkylová skupina so 7 až 14 atómami uhlíka v aralkylovej skupine a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine [s výhodou prípadne substituovaná (karboxy-alkyl)-aralkylová skupina so 7 až 14 atómami uhlíka v aralkylovej skupine a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine], prípadne substituovaná (karboxy-alkoxy)-arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxyskupine, prípadne substituovaná (karboxy-alkoxy)-aryl-alkylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine, s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxyskupine a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovaná (karboxy-alkyl)-aryloxy-alkylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka v aryloxyskupine a s 1 až 4 atómami uhlíka v obidvoch alkylových skupinách, prípadne substituovaná (karboxy-aryloxy)-alkylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka v aryloxyskupine a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovaná (karbox-alkyltio)-heteroarylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine a podobne.

Medzi príklady heteroarylovej skupiny patria rovnaké skupiny ako sú tie skupiny, ktorých príklady sa uvádzajú pri vyššie uvedenej „aromatickej heterocyklickej skupine" a heteroarylová skupina môže mať také isté substituenty ako sú tie, ktoré sa uvádzajú vyššie pri „aromatickej heterocylickej skupine". Popritom medzi príklady arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka patria fenylová, naftylová a azulenylová skupina, pričom fenylová skupina je výhodná. Arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka môže mať rovnaké substituenty ako sú tie, ktoré sa uvádzajú vyššie pri „aromatickej heterocyklickej skupine".

Medzi príklady „alkylovej skupiny" prípadne substituovanej (karboxyfuryl)-alkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka reprezentované R^1 patrí alkylová

skupina s 1 až 4 atómami uhlíka s rovným alebo rozvetveným reťazcom, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová a 1,1-di-metyl-etylová skupina atď. Z nich je výhodná alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová skupina atď., pričom výhodnejšia je metylová, etylová a propylová skupina. Medzi príklady karboxyfurylovej skupiny patria 3-karboxy-2-furylová, 4-karboxy-2-furylová, 2-karboxy-3-furylová, 2-karboxy-5-furylová skupina atď. Z nich je výhodná 3-karboxy-2-furylová a 4-karboxy-2-furylová skupina, pričom výhodnejšia je 3-karboxy-2-furylová skupina.

Medzi príklady alkylovej skupiny s 2 až 3 atómami uhlíka prípadne substituovanej (karboxy-alkyl)-arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine a s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine reprezentovanej R^1 patria etylová, propylová a izopropylová skupina s tým, že výhodná je etylová a propylová skupina. Ako arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka existuje napríklad fenylová, naftylová a azulenylová skupina s tým, že výhodná je fenylová skupina.

Medzi príklady alkylovej skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka prípadne substituovanej (karboxyalkyl)-aralkylovej skupiny so 7 až 14 atómami uhlíka v aralkylovej skupine s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine reprezentovanej R^1 patria metylová, etylová, propylová a izopropylová skupina s tým, že výhodná je metylová a etylová skupina a zvlášť výhodná je etylová skupina. Medzi príklady aralkylovej skupiny so 7 až 14 atómami uhlíka patria fenylmetylová, 1-fenyl-etylová, 2-fenyletylová, 3-fenylpropylová, 2-fenylpropylová, 4-fenylbutylová, (1-naftyl)metylová, (2-naftyl)metylová, 1-(1-naftyl)etylová, 1-(2-naftyl)etylová, 3-(1-naftyl)propylová, 4-(1-naftyl)butylová, 4-(2-naftyl)butylová skupina atď. Výhodná je fenylmetylová, 1-fenyletylová, 3-fenylpropylová, (1-naftyl)metylová, (2-naftyl)-metylová, (1-naftyl)etylová a (2-naftyl)etylová skupina, zvlášť výhodná je fenylmetylová a 2-fenyletylová skupina.

Ak má každá R^1 skupina substituent, medzi ich príklady patria rovnaké substituenty ako sú tie, ktorých príklady sa uvádzajú pri „dvojväzbovej aromatickej

skupine" „prípadne substituovanej dvojväzbovej aromatickej skupine" reprezentované Ar. Počet takýchto substituentov môže byť 1 až 6, s výhodou 1 až 3 v akejkoľvek z možných polôh. V každej skupine reprezentovanej R^1 karboxylová časť s výhodou je nesubstituovaná. Avšak akákoľvek iná časť ako karboxylová časť sa môže substituovať v akejkoľvek z možných polôh.

S výhodou R^1 znamená 3-karboxypropylovú skupinu, 1-karboxyetylovú skupinu, prípadne substituovanú alkyl-sulfonylovú skupinu s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú (karboxy-cykloalkyl)-alkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej skupine a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovanú (karboxyfuryl)-alkylovú skupinu, prípadne substituovanú karboxy-arylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine, prípadne substituovanú (karboxy-alkyl)-arylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine [s výhodou (karboxy-alkyl)-arylovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine], alebo prípadne substituovanú (karboxy-alkyl)-aralkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 7 až 14 atómami uhlíka v aralkylovej skupine, a podobne. Výhodnejšie R^1 znamená prípadne substituovanú (karboxy-alkyl)-arylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine s tým, že zvlášť výhodná je prípadne substituovaná (karboxy-alkyl)-arylová skupina s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine. Z nich je zvlášť výhodná prípadne substituovaná (karboxy-alkyl)-arylová skupina s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine.

Medzi príklady alkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine s 3 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanej alkanoyloxyskupinou alebo hydroxyskupinou reprezentovanej R^2 patria propylová, izopropylová, 1,1-dimetyl-etylová, butylová, izobutylová, pentylová, 2,2-dimetylpropylová, izopentylová, hexylová a izohexylová skupina a podobné skupiny. Z nich je výhodná izopropylová, 1,1-dimetyletylová, butylová, izobutylová, 2,2-dimetylpropylová a izohexylová skupina, zvlášť výhodná je 2,2-dimetylpropylová skupina.

Medzi príklady alkanoyloxyskupín v alkylovej skupine s 3 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituované alkanoyloxyskupinou alebo hydroxyskupinou, reprezentované R^2 patrí alkanoyloxyskupina s 1 až 20 atómami uhlíka, ako je formyloxyskupina, acetoxyskupina, propionyloxyskupina, butyryloxyskupina, *terc*-butoxykarbonyloxyskupina, izobutyryloxyskupina, valeryloxyskupina, pivaloyloxyskupina, lauryloxyskupina, palmitoyloxyskupina, stearoyloxyskupina (s výhodou alkanoyloxyskupina s 1 až 7 atómami uhlíka) a podobné. Z nich je výhodná acetoxyskupina, propionyloxyskupina, *terc*-butoxykarbonyloxyskupina a palmitoyloxyskupina, zvlášť výhodná je acetoxyskupina. Počet alkanoyloxyskupín alebo hydroxylových skupín môže byť 1 až 3 v akejkoľvek z možných polôh.

Medzi výhodné príklady alkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanej alkanoyloxyskupinou alebo hydroxylovou skupinou reprezentované R^2 patria 2,2-dimetylpropylová, 3-hydroxy-2,2-dimetylpropylová, 3-hydroxy-2-hydroxymetyl-2-metylpropylová, 3-acetoxy-2,2-dimetylpropylová, 3-acetoxy-2-hydroxymetyl-2-metylpropylová a 3-acetoxy-2-acetoxymetyl-2-metylpropylová skupina. Z nich je zvlášť výhodná 2,2-dimetylpropylová a 3-hydroxy-2,2-dimetylpropylová a 3-acetoxy-2,2-dimetylpropylová skupina.

S výhodou R^2 znamená alkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorá má alkanoyloxyskupinu a/alebo hydroxylovú skupinu.

Medzi príklady nižšej alkylovej skupiny reprezentovanej R^3 patrí alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, *terc*-butylová, pentylová a hexylová skupina. Okrem iného je výhodná alkylová skupina s 1 až 3 atómami uhlíka. Ako R^3 je z farmakologického hľadiska zvlášť výhodná metylová skupina.

Medzi príklady atómu halogénu reprezentované W patria atóm chlóru, atóm fluóru, atóm brómu a atóm jódu. Zvlášť výhodný je atóm chlóru.

Medzi zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu patria tak voľné zlúčeniny ako aj ich farmakologicky prijateľné soli. Ak zlúčeniny všeobecného vzorca I majú kyslú skupinu, ako je karboxylová skupina, môžu tvoriť soli s anorganickými zásadami (napríklad s alkalickým kovom, ako je sodík a draslík, s kovmi alkalických zemín, ako je vápnik a horčík, s kovmi prechodných kovov, ako je zinok, železo a meď), alebo s organickými zásadami (napríklad s organickými amínmi, ako je trimetylamín, trietylamín, pyridín, pikolín, etanolamín, dietanolamín, trietanolamín, dicyklohexylamín a N,N´-dibenzyletyléndiamín, a so zásaditými aminokyselinami, ako je arginín, lyzín a ornitín).

Ak zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu majú zásadité skupiny, ako je amínová skupina, môžu tvoriť soli s anorganickými kyselinami alebo s organickými kyselinami (ako je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina uhličitá, kyselina hydrogénuhličitá, kyselina mravčia, kyselina octová, kyselina propiónová, kyselina trifluóroctová, kyselina fumarová, kyselina šťaveľová, kyselina vínna, kyselina maleínová, kyselina citrónová, kyselina jantárová, kyselina jablčná, kyselina metánsulfónová, kyselina benzénsulfónová a kyselina 4-toluénsulfónová), alebo kyslými aminokyselinami, ako je kyselina aspartová a kyselina glutamová.

Proliečivo zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jeho soľ znamená takú zlúčeninu, ktorá sa premení na zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej soľ za fyziologických podmienok alebo reakciou s enzýmom, žalúdočnou kyselinou atď. v živom organizme, to znamená, že zlúčenina sa premení na zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej soľ oxidáciou, redukciou, hydrolýzou atď. podľa enzýmu, alebo, že zlúčenina sa premení na zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej soľ žalúdočnou kyselinou atď. atď.

Medzi príklady proliečiva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli patrí zlúčenina, v ktorej amínová skupina zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soľ sa substituuje acylovou skupinou, alkylovou skupinou, kyselinou fosforečnou atď. (napr. zlúčenina, v ktorej sa amínová skupina zlúčeniny

všeobecného vzorca I alebo jej soľ substituuje eikosanoylovou, alanylovou, pentylaminokarbonylovou (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxykarbonylovou, tetrahydrofuranylovou, pyrolidylmetylovou, pivaloyloxymetylovou, *terc*-butylovou skupinou atď.), zlúčenina, v ktorej hydroxylová skupina zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli sa substituuje acylovou skupinou, alkylovou skupinou, kyselinou fosforečnou, kyselinou boritou atď. (napr. zlúčenina, v ktorej hydroxylová skupina zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli sa substituuje acetylovou, palmitoylovou, propanoylovou, pivaloylovou, sukcinylovou, fumarylovou, alanylovou alebo dimetylaminometyl-karbonylovou skupinou atď.), zlúčenina, v ktorej karboxylová skupina zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli sa modifikuje esterom, amidom atď. (napr. zlúčenina, v ktorej karboxylová skupina zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli sa modifikuje etylesterom, fenylesterom, karboxymetylesterom, dimetylaminometylesterom, pivaloyloxymetylesterom, etoxykarbonyloxyetylesterom, ftalidylesterom, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metylesterom, cyklohexyloxykarbonyletylesterom, metylamidom atď.) atď. Toto proliečivo sa môže vyrábať všeobecne známym spôsobom zo zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli.

Proliečivo zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli môže znamenať zlúčeninu, ktorá sa premení na zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej soľ za fyziologických podmienok, ako sa opisuje vo „*Farmaceutical Research and Development*", diel 7 (Drug Desing), strany 163 až 198, publikované v roku 1990 Hirokawa Publishing Co. (Tokyo, Japonsko).

Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ môže byť ďalej hydratovaná alebo nehydratovaná.

Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ sa môže tiež označiť izotopom (napr. ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I atď.) atď.

Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ má asymetrické atómy uhlíka v polohe 3 a v polohe 5, môže teda znamenať zmes alebo stereoizoméry alebo sa

izoméry môžu rozdeliť známymi spôsobmi. Výhodný je trans izomér, v ktorom sa substituenty v polohe 3 a v polohe 5 orientujú v opačnom smere vzhľadom na rovinu sedemčlánkového kruhu. Zvlášť výhodný je ten izomér, v ktorom absolútna konfigurácia v polohe 3 je R, absolútna konfigurácia v polohe 5 je S konfigurácia. Táto zlúčenina môže byť tiež racemická alebo opticky aktívna. Opticky aktívny izomér sa môže oddeliť od racemického izoméru známymi prostriedkami optického štiepenia.

Výhodné príklady zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu alebo jej soli sú nasledujúce zlúčeniny:

(3R,5S)-N-propánsulfonyl-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid alebo jeho soľ,

(2R)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ,

4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobutánová kyselina alebo jej soľ,

trans-4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl-1-cyklohexánkarboxylová kyselina alebo jej soľ,

trans-4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl-1-cyklohexánkarboxylová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]-propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylfenyl]-propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylfenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]-fenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]-propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ,

2-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxypropyl-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]-furán-3-karboxylová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]-propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ.

4-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]butánová kyselina alebo jej soľ,

5-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]pentánová kyselina alebo jej soľ,

5-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]-pentánová kyselina alebo jej soľ

a podobne.

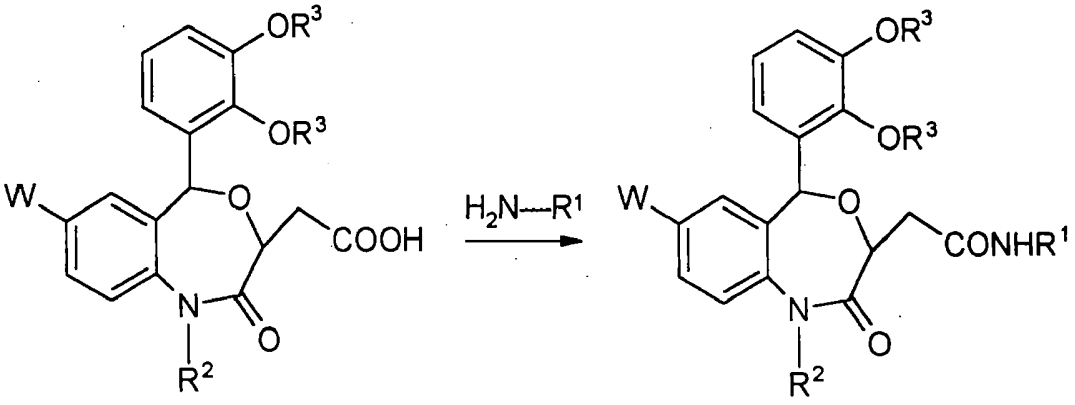
I keď sa zlúčenina vyššie uvedeného všeobecného vzorca I alebo jej soľ môže vyrábať napríklad spôsobmi, ktoré sa opisujú v európskej patentovej prihláške A 567026, v spise WO 95/21834 (PCT prihláška na základe japonskej patentovej prihlášky č. H6(1994)-15531), v európskej patentovej prihláške A 645377 (prihláška na základe japonskej patentovej prihlášky č. H6(1994)-229159), v európskej patentovej prihláške A 645378 (prihláška na základe japonskej patentovej prihlášky č. H6(1994)-229160) alebo ekvivalentným spôsobom, môže sa vyrábať napríklad nasledujúcim spôsobom.

Zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ sa môže vyrábať zreagovaním zodpovedajúcej 3-karboxymetylovej zlúčeniny všeobecného vzorca II alebo jej soli alebo reaktívneho derivátu jej karboxylovej skupiny so zlúčeninou všeobecného vzorca:

$$H_2N—R^1,$$

v ktorom každý symbol znamená ako sa uvádza vyššie, alebo s jej soľou napríklad podľa nasledujúceho spôsobu. Medzi príklady reaktívneho derivátu karboxylovej kyseliny patria aktívny ester, anhydrid kyseliny a halogenid kyseliny (ako je chlorid kyseliny).

Ako soľ zlúčeniny všeobencého vzorca II sa používajú rovnaké soli ako vyššie uvedené soli zlúčeniny všeobecného vzorca I.



(II)
alebo jej soľ

(I)
alebo jej soľ

v ktorých každý symbol znamená ako sa uvádza vyššie.

Táto reakcia sa môže s výhodou uskutočňovať napríklad v rozpúšťadle, s výhodou v prítomnosti zásady použitím kondenzačného činidla. Medzi príklady rozpúšťadiel, ktoré sa používajú patria uhľovodíkové rozpúšťadlá, ako je benzén, toluén, hexán a heptán, halogenované rozpúšťadlá, ako je dichlórmetán, dichlóretán, chloroform a tetrachlórmetán, éterové rozpúšťadlá, ako je etyléter, tetrahydrofurán a dioxán, a acetonitril a dimetylformamid. Ako zásada sa používajú organické amíny, ako je trietylamín, 4-dimetylaminopyridín, trietyléndiamín, tetrametyletyléndiamín a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]unde-7-cén. Medzi príklady kondenzačného činidla patria kondenzačné činidlá, ktoré sa používajú pri syntéze peptidov, napríklad dicyklohexylkarbodiimid, dietylkyanfosfonát a 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid atď.

Zlúčenina všeobecného vzorca

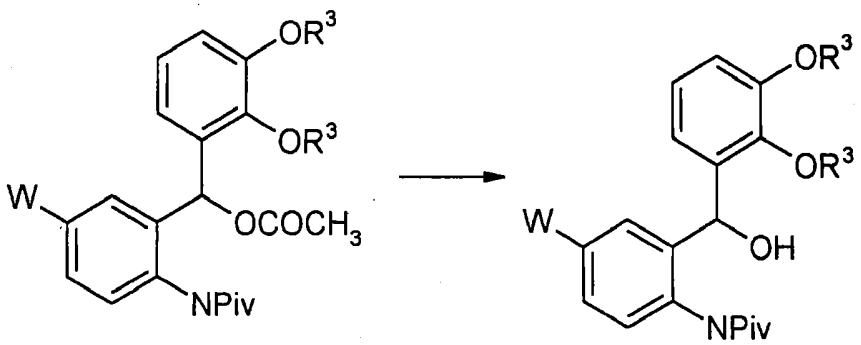
$$H_2N—R^1,$$

v ktorom R^1 znamená ako sa uvádza vyššie, alebo jej soľ sa zvyčajne používa v množstve asi 0,5 až asi 2 molárnych ekvivalentov, s výhodou asi 1,0 až asi 1,2 molárneho ekvivalentu a, ak sa používa zásada, zvyčajne v množstve asi 0,7 až asi 5 molárnych ekvivalentov, s výhodou asi 1,0 až asi 2,5 molárneho ekvivalentu

a, ak sa používa kondenzačné činidlo, zvyčajne v množstve asi 0,5 až asi 5 molárnych ekvivalentov, s výhodou asi 1,0 až 2 moláme ekvivalenty, vzhľadom na asi 1 mól zlúčeniny všeobecného vzorca II, alebo jej soli alebo jej reaktívneho derivátu. Reakčná teplota je zvyčajne asi 0 až 100 °C, s výhodou asi 20 až 50 °C, a reakčný čas je zvyčajne asi 0,5 až asi 24 hodín, s výhodou asi 1 až 5 hodín.

Racemická modifikácia zlúčeniny, ktorá sa používa vo vyššie uvedenej reakcii alebo jej soli sa môže získavať napríklad spôsobom, ktorý sa opisuje v spise WO 95/21834 alebo ekvivalentným spôsobom. Opticky aktívna forma zlúčeniny všeobecného vzorca II alebo jej soli sa môže získať známymi spôsobmi štiepenia, napríklad reakciou vyššie uvedenej racemickej modifikácie s opticky aktívnym esterom aminokyseliny alebo jej derivátom za vzniku amidovej väzby a nasledujúcim oddelením a vyčistením opticky aktívneho izoméru destiláciou, rekryštalizáciou, chromatografiou na kolóne alebo podobným spôsobom a nasledujúcim opätovným rozštiepením amidovej väzby.

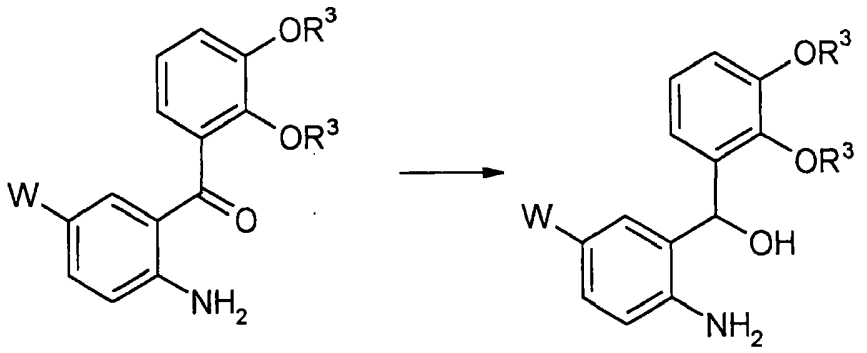
Alternatívne sa enzymatická asymterická hydrolýza uskutočňuje podľa stupňa, ktorý reprezentujú nasledujúce všeobecné vzorce:



v ktorých Piv znamená pivaloylovú skupinu a ďalšie symboly znamenajú ako sa uvádza vyššie. Získa sa tak opticky aktívny izomér (S forma) benzylalkoholového derivátu a použitím tohto opticky aktívneho izoméru ako východiskového izoméru

(3R,5S)-forma vyššie uvedenej zlúčeniny všeobecného vzorca II alebo jej soli podľa spôsobu, ktorý sa opisuje v európskej patentovej prihláške A 567026.

Alternatívne sa asymetrická redukcia uskutočňuje podľa stupňa, ktorý reprezentujú nasledujúce všeobecné vzorce:



v ktorých každý symbol znamená ako sa uvádza vyššie. Získa sa tak opticky aktívny izomér (S-forma) benzylalkoholového derivátu a použitím tohto opticky aktívneho izoméru ako východiskového izoméru (3R,5S)-forma vyššie uvedenej zlúčeniny všeobecného vzorca II alebo jej soli podľa spôsobu, ktorý sa opisuje v európskej patentovej prihláške A 567026.

Alternatívne, ak východiskové zlúčeniny majú amínovú skupinu, karboxylovú skupinu alebo hydroxylovú skupinu ako substituent v každom reakčnom procese výroby vyššie uvedených zlúčenín všeobecného vzorca I a II alebo ich solí alebo v každej reakcii syntetizujúcej východiskovej zlúčeniny, môžu sa do týchto skupín zaviesť chrániace skupiny, ktoré sa zvyčajne používajú v chémii peptidov, a po skončení reakcie, ak je to nevyhnutné, sa chrániace skupiny môžu odstrániť, takže sa získa konečná zlúčenina.

Ako chrániaca skupina amínovej skupiny sa používa napríklad formylová skupina, prípadne substituovaná alkylkarbonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine (napríklad acetylová a etylkarbonylová skupina), fenylkarbonylová skupina, alkyl-oxykarbonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine (napríklad metoxykarbonylová a etoxykarbonylová skupina),

fenyloxykarbonylová skupina, aralkyl-karbonylová skupina so 7 až 10 atómami uhlíka v aralkylovej skupine (napríklad benzylkarbonylová skupina), tritylová skupina, ftaloylová skupina a N,N-dimetylaminometylénová skupina. Ako substituent pre ne sa používa atóm halogénu (napríklad atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu), alkyl-karbonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine (napríklad metylkarbonylová, etylkarbonylová a butylkarbonylová skupina) a nitroskupina. Počet substituentov je okolo 1 až 3.

Ako chrániaca skupina karboxylovej skupiny sa používa napríklad prípadne substituovaná alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka (napríklad metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová a *terc*-butylová skupina), fenylová, tritylová a silylová skupina. Ako substituent sa pre ne používa atóm halogénu (napríklad atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu), alkyl-karbonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine (napríklad acetylová, etylkarbonylová a butylkarbonylová skupina) a nitroskupina. Počet substituentov je okolo 1 až 3.

Ako chrániaca skupina hydroxylovej skupiny sa môže použiť napríklad prípadne substituovaná alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka (napríklad metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová a *terc*-butylová skupina), fenylová skupina, aralkylová skupina so 7 až 10 atómami uhlíka (napríklad benzylová skupina), formylová skupina, alkyl-karbonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine (napríklad acetylová a etylkarbonylová skupina), fenyloxykarbonylová skupina, benzoylová skupina, aralkyl-karbonylová skupina so 7 až 10 atómami uhlíka v aralkylovej skupine (napríklad benzylkarbonylová skupina), pyranylová, furanylová a silylová skupina. Ako substituent sa pre ne používa atóm halogénu (napríklad atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu), alkkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka (napríklad metylová, etylová a propylová skupina), fenylová skupina, aralkylová skupinas 1 až 6 atómami uhlíka (napríklad benzylová skupina) a nitroskupina. Počet substituentov je okolo 1 až 4.

Popritom sa ako spôsoby odstraňovania chrániacich skupín používajú spôsoby, ktoré sú známe ako také alebo ekvivalentné spôsoby. Napríklad spôsob

spracovania s kyselinou, zásadou, redukciou, ultrafialovým svetlom, hydrazínom, fenylhydrazínom, N-metylditiokarbamátom sodným, tetrabutylamóniumfluoridom lebo octanom paladnatým.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a II alebo ich soli, ktoré sa získajú vyššie uvedenými spôsobmi, sa môžu izolovať a vyčistiť konvenčnými spôsobmi delenia, ako je rekryštalizácia, destilácia a chromatografia. Ak takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu znamená voľnú zlúčeninu, môže sa premeniť na soľ známym spôsobom alebo jeho ekvivalentom (napríklad neutralizáciou). Naopak, ak sa zlúčenina všeobecného vzorca I získava ako soľ, môže sa premeniť na voľnú zlúčeninu alebo inú soľ známym spôsobom alebo jeho ekvivalentom.. Ak výsledná zlúčenina znamená racemickú modifikáciu, môže sa rozdeliť na d-formu a l-formu.

Pretože zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej soľ a jej proliečivo podľa predloženého vynálezu (tu ďalej sa v niektorých prípadoch zlúčenina všeobecného vzorca I vrátane jej solí a jej proliečiva jednoducho označuje ako zlúčenina všeobecného vzorca I alebo zlúčenina I) má nízku toxicitu, má aktivitu inhibujúcu syntézu skvalenu, aktivitu znižujúcu triglyceridy a má vynikajúcu aktivitu znižovať lipidy, používajú sa ako bezpečné liečivo na predchádzanie a/alebo liečenie hyperlipidémie, ako je hypercholesterolémia u cicavcov (napr. myší, krýs, králikov, psov, mačiek, teliat, dobytka, ošípaných, opíc, ľudí atď.), a sú užitočné ako bezpečné liečivo na predchádzanie a/alebo liečenie renálnych ochorení, ako je nefritída a nefropatia, ateroskleróza, arterioskleróza, ischemické ochorenia, infarkt myokardu, angína, aneuryzmus, cerebrálna arterioskleróza, periférna arterioskleróza, trombóza, hypertenzia, osteoporóza, diabetes melitus (napríklad typu s rezistenciou na inzulín), ochorenie slinivky brušnej a restenózy po perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastii (PTCA).

Užitočnosť predloženého vynálezu sa podrobne vysvetľuje ďalej.

Zlúčenina všeobecného vzorca I má vynikajúcu aktivitu znižovať triglyceridy a aktivitu znižovať cholesterol rovnako ako ich biologické vlastnosti a je teda vhodná na liečenie alebo predchádzanie hyperlipidémie, zvlášť

hypertriglyceridémie, hyperlipoproteinémie a hypercholesterolémie rovnako ako sterosklerotických krvných poranení od nich pochádzajúcich a ich sekundárnych ochorení, napríklad koronárne arteriálne ochorenie, cerebrálna ischémia, prerušované krívanie a gangréna.

Pri liečení týchto ochorení sa zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu používať na liečenie samotné, alebo sa môžu používať v kombinácii s inou liečivou zložkou, ako je iné liečivo znižujúce lipidy alebo liečivo znižujúce cholesterol (súčasným podávaním alebo podávaním v rôznych časoch). V tomto prípade sa tieto zlúčeniny s výhodou podávajú ako orálny prípravok alebo alternatívne sa môžu podávať vo forme čípkov ako rektálny prípravok, ak je to nevyhnutné. Medzi príklady zložiek, ktoré sa môžu kombinovať, patria PPARα agonisti, ako sú fibráty [napríklad clofibrate, bezafibrate, gemfibrozil, fenofibrate, Wy-1463, GW9578 a podobné], nikotínová kyselina a jej deriváty a analógy [napríklad acipimox a podobné] a probucol a ich deriváty a analógy [napríklad CGP2881 a podobné], živice viažuce žlčové kyseliny [napríklad cholestyramin, cholestypol a podobné], zlúčeniny, ktoré inhibujú absorpciu cholesterolu [napríklad sitosterol a neomyín a podobné], zlúčeniny, ktoré inhibujú biosyntézu cholesterolu [napríklad liečivá inhibujúce HMG-CoA-reduktázu, ako je lovastatin, simastatin, pravastatin, atorvastatin, ZD-4522, itavastatin a podobné] a liečivá inhibujúce skvalénovú epoxidázu [napríklad NB-598 a analogické zlúčeniny].

Medzi ďalšie zložky, ktoré sa môžu kombinovať, patrí oxidoskvalen-lanosterol cykláza, napríklad dekalínové deriváty, azadekalínové deriváty a indánové deriváty.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú ďalej vhodné na liečenie ochorení súvisiacich s hyperchylomikornémiou, ako je napríklad akútna pankreatitída. Pokiaľ ide o mechanizmus vývoja pankreatitídy, uvádza sa, že v pankreatickej krvnej kapiláre dochádza k minútovému trombu chylomikrónom, alebo že sa zvýšia voľné mastné kyseliny, ktoré sa produkujú rozkladom triglyceridov pankreatickou lipázou, vďaka hyperchylomikronémii a silne sa stimuluje miestne podráždenie. Pretože zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predloženého

vynálezu majú aktivitu znižovať triglyceridy, môžu liečiť pankreatitídu a teda sa môžu používať na liečenie pankreatitídy samotnej alebo v kombinácii so známymi spôsobmi liečenia. Pri liečení predložených ochorení sa predložené zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich soli alebo ich proliečivá môžu podávať orálne alebo miestne, alebo sa môžu používať samotné alebo v kombinácii so známymi účinnými zlúčeninami. Medzi príklady zložiek, ktoré sa v tomto prípade môžu kombinovať, patria aprotitin (trasylol), mezylát gabexátu (FOY), mezylát nafamostatu (futhan), citicolin (nicholin), urinastatin (miraclid) a podobné na anti-enzýmové liečenie. Ďalej sa na odstránenie bolesti používajú anticholinergné liečivá, ne-narkotické analgetiká a narkotické liečivá.

Príklad aplikácie zlúčenín všeobecného vzorca I, ktorý sa tu uvádza, je sekundárna hyperlipidémia. Tá zahrnuje diabetes melitus, hypertyroidizmus, nefrotický syndróm a chronické renálne zlyhanie. Hyperlipidémia sa vyvinula vďaka týmto ochoreniam a v mnohých prípadoch hyperlipidémia tvorí tzv. začarovaný kruh, ktorý tieto ochorenia zhoršuje. Ak sa vezme do úvahy aktivita znižovať lipidy, zlúčeniny všeobecného vzorca I sú vhodné na liečenie týchto ochorení a na predchádzanie zhoršenia týchto ochorení. Tieto zlúčeniny sa teda môžu podávať samotné alebo v kombinácii s nasledujúcimi liečivami.

S výhodou sa môžu používať na orálne podávanie v kombinácii s nasledujúcimi liečivami:

liečivami na liečenie diabetes melitus, ako je kinedak, avandia benfil, humulin, euglucon, glimicron, daonil, novorin, monotard, inzulíny, glucobay, dimelin, rastinon, bacilcon, deamiline S a isziliny,

liečivami na liečenie hypertyroidizmu, ako je sušená štítna žľaza (tyreoid), sodná soľ levotyroxínu (tyradin S) a sodná soľ liotyronínu (cylonin, cylomin),

liečivami na liečenie nefrotického syndrómu, ako je prednisolon (predonine), sodná soľ sukcinátu prednisolonu (predonine), sodná soľ sukcinátu metylprednisolonu (solu-medrol) a betametazón (rinderon),

činidlom na antikoagulačnú terapiu, ako je dipyridamole (bersantine), hydrochlorid dilazepu (comelian) a podobné, a

liečivami liečiacimi chronické renálne zlyhanie, ako je diuretikum [napríklad furosemide (lasix), bumetanide (lunetoron) a azosemide (diart)], hypotenzívne liečivo (napríklad liečivo inhibujúce ACE, (maleát enalaprilu (renivace)), antagonista vápnika (maninhilone) a liečivo blokujúce α-receptor.

Pretože hyperlipidémia zhoršuje arteriálnu sklerózu a spôsobuje hypertenziu, zlúčeniny všeobecného vzorca I sú vhodné tiež na liečenie a/alebo predchádzanie hypertenzie. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu podávať samotné alebo v kombinácii s nasledujúcimi liečivami. Medzi príklady možnej kombinácie v tomto prípade patria antagonista angiotenzínu-II [napríklad draselná soľ losartanu (nu-lotan), candesartan cilexetil (blopress) a podobné], liečivo inhibujúce ACE [napríklad maleát enalaprilu (renivace), lisinopril (zestril, longes), delapril (adecut), captopril a podobné], antagonista vápnika [napríklad tozylát amlodipínu(amlodin, norvasc), hydrochlorid manidipinu (calslot) a podobné], hypotenzívne diuretiká, liečivo blokujúce α-receptor, liečivo blokujúce β-receptor a podobné.

Ďalšou významnou indikáciou je osteoporóza súvisiaca so zvýšenou hladinou cholesterolu v krvi. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu používať na liečenie a/alebo predchádzanie osteoporózy súvisiacej so zvýšením cholesterolu v krvi vďaka ich vynikajúcej aktivite znižovať lipidy. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu podávať samotné alebo v kombinácii s nasledujúcimi liečivami. Medzi príklady možnej kombinácie v tomto prípade patria pohlavné hormóny a súvisiace liečivá [napríklad estrogenové prípravky, ipriflavone (osten), raloxifene, osatelone, tibolone a podobné], kalcitoníny,

prípravky s vitamínom D [napríklad alfa-calcidol, calcitriol a podobné], inhibítor resorpcie kostí, ako sú bisfosfonáty (napríklad etidronate, chlodronate a podobné) a činidlo podporujúce osteogenézu, ako je zlúčenina fluóru, PTH a podobné.

Vyššie uvedené známe zlúčeniny, ktoré inhibujú syntézu skvalenu, ktoré sa prípadne opisujú v spise WO 9504025, v spise WO 0000458, v spise WO 98029380, v spise WO 9812170, v japonskom patentovom spise A H10(1998)-298134, v japonskom patentovom spise A H10(1998)-298177, v japonskom patentovom spise A H10(1998)-316634, v *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1996**, *39*, 2971 až 2979 a v *The Journal of Pharmacology a Experimental Therapeutics* **1997**, *281*, 746 až 752, sa tiež môžu používať na predchádzanie a/alebo liečenie osteoporózy podobne ako predložené zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Ďalšie možné použitie predložených zlúčenín všeobecného vzorca I je inhibícia tvorby trombu. Hladina triglyceridov v krvi a faktor VII zahrnuté pri koagulácii krvi pozitívne spolu súvisia. Príjem nižšieho triglyceridu s ω-3 mastnými kyselinami a súčasne inhibícia koagulácie a teda hypertriglykémie podporuje tvorbu trombu. Popritom, pretože VLDL hyperlipidemického pacienta silnejšie zvyšuje sekréciu inhibítora plazminogénového aktivátora z vaskulárnych endoteliálnych buniek ako VLDL pri normálne lipidemnom subjekte, predpokladá sa tiež, že triglycerid (tu sa ďalej označuje ako TG) znižuje fibrinolytickú schopnosť. Vzhľadom na aktivitu znižovať TG sú teda zlúčeniny všeobecného vzorca I vhodné na predchádzanie a/alebo liečenie tvorby trombu. Tieto zlúčeniny sa teda s výhodou môžu používať pri orálnom podávaní, samotné alebo v kombinácii s nasledujúceimi známymi liečivami, ktoré sa používajú pri liečení.

Liečivá predchádzajúce tvorbe trombu: inhibítory zrážania krvi [napríklad sodná soľ heparínu, vápenatá soľ heparínu a vápenatá soľ warfarínu (warfarin), trombolytické liečivá [napríklad urokináza] a liečivá pôsobiace proti zrážaniu krvných doštičiek [napríklad aspirín, sulfinpyrazole (anturane), dipyridamole (persantine), acropidin (panaldin) a cilostazol (pletaal)].

Zlúčenina všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu má ďalej vynikajúcu aktivitu zvyšovať lipoproteín-cholesterol s vysokou hustotou. Tieto zlúčeniny a ich soli sa teda môžu bezpečne používať, ako napríklad pri pridávaní k činidlám na predchádzanie a/alebo liečenie primárnej hypo-vysokohustotnej lipoproteín-chlesterolémie, Tangierovho ochorenia atď., k činidlám na predchádzanie a/alebo liečenie infarku myokardu, aterosklerotických ochorení, arteriosklerotických ochorení, hyperlipidémie, diabetes melitus, komplikácii diabetes melitus a podobných u cicavcov (napr. myší, krýs, škrečkov, králikovm mačiek, psov, dobytka, koní, ovcí, opíc, ľudí atď.). Môžu sa potom používať na liečenie a/alebo predchádzanie aterosklerózy, arteriosklerózy, hyperlipidémie, diabetes melitus, jeho komplikácií, diabetickej nefropatie, diabetickej neuropatie, diabetickej retinopatie, arytmie, ochorení periférnych krvných ciev, trombózy, porúch slinivky brušnej, ischemických ochorení srdca, cerebrálnej ischémie, syndrómu po infarkte myokardu, valvulárneho ochorenia, Alzheimerovej choroby a podobne. Okrem toho sú vhodné na liečenie a prevenciu ischemických ochorení srdca, ktorých sa u pacientov s primárnou hypo-vysokohustotnou lipoproteincholesterolémiou, Tangierovým ochorením a postmenopauzálnym diabetes melitus vyskytuje mnoho. Ďalej sú vhodné na liečenie a predchádzanie hyperlipidémie, zvlášť hypertriglyceridémie, hyperlipoproteinémie a hypercholesterolémie a tiež aterosklerotických poranení od nich pochádzajúcich a ich sekundárnych ochorení, napríklad koronárneho arteriálneho ochorenia, cerebrálnej ischemie, aneuryzmu, cerebrálnej arteriosklerózy, periférnej rterioskIerózy, prerušovaného krívania, gangrény a podobne.

Príkladom ďalšej aplikácie zlúčenín reprezentovaných všeobecným vzorcom I podľa predloženého vynálezu, ktorá je pozoruhodná, je prevencia a/alebo liečenie Alzheimerovej choroby. Je známe, že zvýšenie krvného cholesterolu je rizikovým faktorom Alzheimerovej choroby. Zlúčeniny reprezentované všeobecným vzorcom I, ich soli a ich proliečivá sa môžu používať na predchádzanie a/alebo liečenie Alzheimerovej choroby vďaka ich vynikajúcim aktivitám zvyšovať lipoproteín-cholesterol s vysokou hustotou a znižovať lipidy. Na tento účel sa môžu podávať samostatne alebo v kombinácii s nasledujúcimi liečivami, ktoré sa tu uvádzajú ako príklady. Ide o možné kombinácie napríklad s

inhibítorom acetylcholin-esterázy (napr. ARICEPT, EXELON atď.), činidlom inhibujúcim produkciu a/alebo sekréciu amyloidného β-proteínu (napr. inhibítorom γ- alebo β-sekretázy, ako je JT-52, LY-374973 atď., alebo SIB-1848 atď.), inhibítorom agregácie amyloidu β (napr. PTI-00703, BETABLOC (AN-1792) atď.) a podobne.

Ďalej potom - pretože zlúčeniny reprezentované všeobecným vzorcom I podľa predloženého vynálezu vykazujú aktivitu znižovania hladiny glukózy v krvi a aktivitu znižovania hladiny glukózy v krvi pri obéznom type diabetických krýs, zlepšujú rezistenciu voči inzulínu. Ak sa vezmú do úvahy ich biologické vlastnosti, sú zvlášť vhodné na liečenie a/alebo predchádzanie hyperglykémie a sekundárnych chorôb od nej pochádzajúcich, napríklad komplikácií pozorovaných pri diabetickej nefropatii a renálnej nedostatočnosti, anémii, abnormálneho metabolizmu kostí, zvracaní a náchylnosti na zvracanie, nechutenstve, hnačkách atď., neuróz, ako je neuropatia, diabetická neuropatia, diabetická retinopatia a diabetická angiopatia, a rovnako rezistencia voči inzulínu a chorobám ním spôsobených, napríklad hypertenzia a abnormálna tolerancia glukózy, a ďalších ich sekundárnych chorôb, napríklad bolestí struny, cerebrálnej ischémie, prerušovaného krívania, nekropatie atď.

Činidlo na zvýšenie lipoproteín-cholesterolu s vysokou hustotou podľa predloženého vynálezu sa môže používať samotné alebo v kombinácii s inými činidlami znižujúcimi hladiny glukózy v krvi alebo hypotenzívnymi činidlami ako je činidlo na liečenie a/alebo predchádzanie týchto chorôb. V tomto prípade sa s výhodou tieto zlúčeniny podávajú vo forme prípravkov na orálne podávanie a, ak je to nevyhnutné, môžu sa podávať vo forme prípravkov na rektálne podávanie alebo ako čípky. Medzi príklady možných zložiek, ktoré sa môžu s nimi kombinovať, patria 1) inzulínový prípravok (napr. ľudský inzulín atď.), 2) sulfonylmočovinový prípravok (napr. glibenclamid, gliclazid atď.), 3) inhibítor α-glukozidázy (napr. voglibóza, akarbóza atď.), 4) činidlá zosilňujúce citlivosť na inzulín (napr. pioglitazon, triglytazon atď.), 5) inhibítor aldoz-reduktázy (napr. epalrestat, tolurestat atď.), 6) inhibítor glykozylácie (napr. aminoguanidín atď.) a podobne.

Taktiež je možná kombinácia s činidlom pre gyniatrika, činidla na liečenie menopauzálnych ochorení (viažúci estrogén, estradiol, enantát testosteronu/valerát estradiolu atď.), činidla na liečenie rakoviny prsníkov (citrát tamoxifenu atď.), činidla na liečenie emdometriózy a/alebo hysteromyomu (acetát leuprorelínu, danazol atď.) a podobné, alebo kombinácia týchto liečiv s činidlom na liečenie diabetes.

Ďalej je možná kombinácia s hypotenzívnym činidlom. Medzi ich príklady patria 1) diuretické činidlá (napr. furosemide, supironolacton atď.), 2) inhibítory sympatetických nervov (napr. atenolol atď.), 3) antagonista angiotenzínu II (napr. losartan, candesartan-cilexetil atď.), 4) inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín I (napr. maleinan enalaprilu, hydrochlorid delaprilu atď.), 5) antagonista vápnika (napr. nifedipin, hydrochlorid manidipinu atď.) a podobne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu podávať orálne alebo neorálne injekciou, kvapkadlom, inhalačným alebo rektálnym podávaním alebo miestnym podávaním. Môžu sa používať ako také alebo ako prípravky pre farmaceutické prostriedky (napríklad prášky, granule, tablety, pilulky, tobolky, injekcie, sirupy, emulzie, elixíry, suspenzie a roztoky). To znamená, že aspoň jedna predložená zlúčenina sa môže používať samotná alebo po zmiešaní s farmaceuticky prijateľným nosičom (adjuvans, excipiens, doplnkovým činidlom a/alebo riedidlom).

Prostriedky pre lekárstvo sa môžu zostavovať na prípravky podľa konvenčných spôsobov. Takéto prípravky sa zvyčajne pripravujú zmiešaním/hnetením účinnej zložky s prísadami, ako sú excipiens, riedidlá, nosiče a podobne. Medzi neorálne podávania, ako sa tu používa, patria subkutánne injekcie, intravenózne injekcie, intramuskulárne injekcie, intraperitoneálne injekcie a kvapkadlá. Injektovateľné prostriedky, napríklad vodné suspenzie alebo olejové suspenzie pre aspetické injekcie, sa môžu pripravovať napríklad použitím vhodných dispergačných činidiel alebo zmáčacích činidiel alebo suspendačných činidiel podľa spôsobov známych z oblasti techniky. Sterilný injektovateľný

prostriedok môže znamenať roztok alebo suspenziu injektovateľnú za sterilných podmienok v netoxickom riadidle alebo rozpúšťadle, ktorá sa môže podávať neorálne, ako sú napríklad vodné roztoky. Medzi príklady vhodných riedidiel alebo rozpúšťadiel, ktoré sa môžu používať, patrí voda, Ringerov roztok, izotonický soľný roztok a podobné. Ako zvyčajné rozpúšťadlo alebo suspendačné rozpúšťadlo sa môže používať tiež sterilný neprchavý olej. Na tento účel sa môžu používať akékoľvek neprchavé oleje alebo mastné kyseliny. Tu na tieto účely sa môžu zahrnúť prírodné, syntetické alebo semisyntetické mastné oleje alebo mastné kyseliny a prírodné alebo syntetické alebo semisyntetické mono- alebo di- alebo triglyceridy.

Čípky na rektálne podávanie sa môžu pripravovať zmiešaním liečiva s vhodnými nedráždiacimi excipiens, ktoré sú pri normálnej teplote pevné, pri teplote tráviaceho traktu sú kvapalné a v rekte sa roztavia a uvoľňujú liečivo. Týmito nedráždiacimi excipiens je napríklad kakaové maslo a polyetylénglykoly.

Ako pevný dávkovací prípravok na orálne podávanie existujú vyššie uvedené prášky, granule, tablety, pilulky a tobolky. Takéto prípravky sa môžu pripravovať zmiešaním a/alebo hnetením zlúčenín účinnej zložky s aspoň jednou prísadou, napríklad sacharózou, laktózou, celulózou, cukrom, manitolo, (D-manitilom), multitolom, dextrínom, škrobmi (napríklad kukuričným škrobom), mikrokryštalickou celulózou, agarom, alginátmi, chitínmi, chitosanmi, pektínmi, tragakantmi, arabskou gumou, želatínami, kolagénmi, kazeínom, albumínom, syntetickými alebo semisyntetickými polymérmi alebo glyceridmi. Takéto prípravky môžu obsahovať tiež ďalšie prísady, tak ako je to zvyčajné, ako sú inertné riedidlá, mazadlá, ako je stearan horečnatý, ochranné činidlá, ako sú parabeny a sorbiny, antioxidačné činidlá, ako je kyselina askorbová, α-tokoferol a cysteín, dezintegračné činidlá (napríklad sodnú soľ floskaromerózy), spájadlá (napríklad hydroxypropylcelulózu), stužujúce činidlá, tlmivý roztok, sladidlo, ochucovadlo a parfémové činidlo. Tablety a pilulky sa môžu pripravovať tiež ďalším enterickým poťahovaním. Medzi príklady kvapalín na orálne podávanie patria farmaceuticky prijateľné emulzie, sirupy, elixíry, suspendačné činidlá a roztoky. Môžu obsahovať inertné riedidlá, ktoré sa zvyčajne používajú v oblasti techniky, napríklad vodu, a,

ak je to nevyhnutné, prísady. Tieto orálne kvapaliny sa môžu pripravovať zmiešaním zlúčenín aktívnej zložky a inertného riedidla, a, ak je to nevyhnutné, ďalších prísad podľa konvenčných spôsobov.

Na orálne podávanie predloženej zlúčeniny je zvyčajne vhodné zahrnúť účinnú zložku v množstve asi 0,01 až 99 % hmotn., s výhodou asi 0,1 až 90 % hmotn., zvyčajne asi 0,5 až 50 % hmotn., podľa dávkových foriem.

Dávka pre určitého pacienta sa stanoví podľa veku, hmotnosti, všeobecného fyzického stavu pacienta, pohlavia, diéty, času podávania, spôsobu podávania, rýchlosti vylučovania, kombinácie liečiv, stupňa stavu choroby, ktorý sa v tomto čase u pacienta lieči, alebo tak, že sa vezmú do úvahy ďalšie faktory.

Činidlá znižujúce hladinu lipidov, ako sú činidlá znižujúce hladinu triglyceridov a podobné, ktoré obsahujú predloženú zlúčeninu všeobecného vzorca I, sú nízkotoxické a môžu sa bezpečne používať. Dávka na deň je rôzna a závisí na stave a hmotnosti pacienty, na druhu zlúčeniny, na spôsobe podávania a podobne. Dávka na deň pre dospelého (s hmotnosťou 60 kg), ak sa používa ako činidlo na predchádzanie a/alebo liečenie hyperlipidémie, je asi 1 až 500 mg, s výhodou asi 10 až 200 mg ako účinná zložka [zlúčenina všeobecného vzorca I] v prípade orálneho činidla, a asi 0,1 až 100 mg, svýhodou asi 1 až 50 mg, zvyčajne asi 1 až 20 mg v prípade neorálneho činidla. V tomto rozmedzí sa nepozorovala žiadna toxicita.

Nasleujúce príklady, preparačné príklady a testovacie príklady ilustrujú predložený vynález podrobnejšie, ale neskonštruovali sa tak, aby obmedzovali rozsah vynálezu.

^{1}H NMR spektrum sa meralo na spektrometri Varian Gemini 200 (200 MHz) s použitím tetrametylsilánu ako vnútorného štandardu, celková hodnota δ sa uvádza v ppm. Číselné hodnoty v zmesi rozpúšťadiel sú objemové pomery príslušných rozpúšťadiel pri zmiešaní, pokiaľ sa ináč neuvádza. Hodnota % znamená % hmotnostné, pokiaľ sa ináč neuvádza. Ďalej potom pomer eluujúceho

rozpúšťadla pri chromatografii na silikagéli znamená objemový pomer, pokiaľ sa ináč neuvádza. Teplota miestnosti (normálna teplota), ako sa tu používa, znamená teplotu asi 20 °C až asi 30 °C.

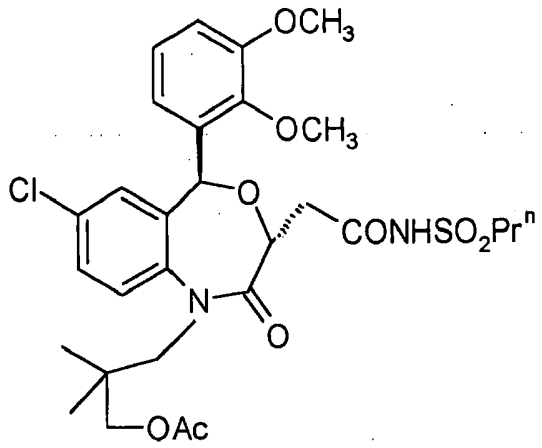
Príslušné symboly v príkladoch majú nasledujúce významy.

Ac: acetylová skupina, Pr^n: propylová skupina, Me: metylová skupina, Bu^n: butylová skupina, Et: etylová skupina, Pr^i: izopropylová skupina, Et_2O: dietyléter, s: singlet, d: dublet, t: triplet, q: kvartet, dd: dublet dubletu, dt: dublet tripletu, m: multiplet, br: široký a J: interakčná konštanta.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

(3R,5S)-N-Propánsulfonyl-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-acetamid



1) Zmes (3R,5S)-7-chlór-1,2,3,5-tetrahydro-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-4,1-benzoxazepín-3-octovej kyseliny (japonský patentový spis A H09(1997)-136880, príklad 11 ad 4), 1,1 g, 2,30 mmólov), anhydridu kyseliny octovej (0,52 g, 5,06 mmólov), 4-dimetylaminopyridínu (100 mg) a pyridínu (11 ml) sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Táto zmes sa

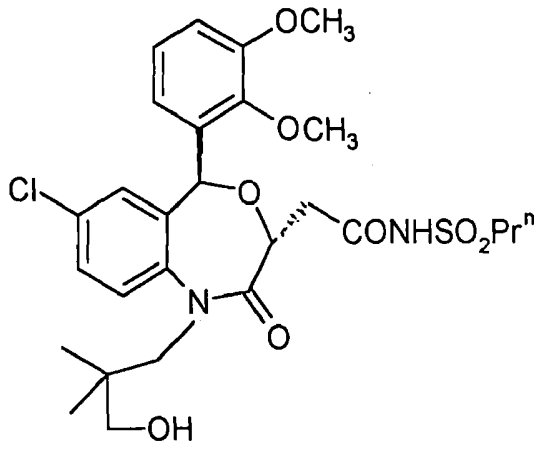
zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu amonného. Po vysušení síranom sodným a zahustením za zníženého tlaku získa (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-octová kyselina (1,2 g, 2,31 mmólov, 100 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -197,3° (c = 0,22, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (br, COOH), 1736 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,943 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 2,026 (3 H,s), 2,819 (1 H, dd, J = 5,4, 16,4 Hz), 3,081 (1 H, dd, J = 7,8, 16,4 Hz), 3,553 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,616 (3 H, s), 3,732 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,857 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,888 (3 H, s), 4,331 (1 H, dd, J = 5,7, 7,8 Hz), 4,578 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,259 (1 H, s), 6,647 (1 H, s) a 6,98 až 7,34 (5 H, m).

2) Tionylchlorid (0,67 g, 5,61 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazeín-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa táto zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3 ml). Tento roztok sa prikvapkal k zmesi 1-propánsulfonamidu (0,35 g, 2,81 mmólov), 4-dimetylaminopyridínu (0,37 g, 2,99 mmólov) a tetrahydrofuránu (3 ml). Po 2-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml), premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (2:1). Získa sa tak (3R,5S)-N-propánsulfonyl-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-acetamid (1,06 g, 1,70 mmólov, 88 %) ako amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -151,9° (c = 0,41, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2600 (br, NH), 1732 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (3 H, t, J = 7,5 Hz), 0,954 (3 H, s), 1,013 (3 H, s), 1,76 až 1,96 (2 H, m), 2,033 (3 H, s), 2,87 až 2,90 (2 H, m), 3,30 až 3,40 (2 H, m), 3,556 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,617 (3 H, s), 3,709 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,863 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,345 (1 H,

t, J = 5,8 Hz), 4,567 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,270 (1 H, s), 6,681 (1 H, d, J= 2,2 Hz), 6,97 až 7,42 (5 H, m) a 9,217 (1 H, br). Pre $C_{29}H_{37}N_2O_9SCl.H_2O$ vypočítané: 54,15 % C, 6,11 % H, 4,36 % N, nájdené: 53,90 % C, 6,07 % H, 4,67 % N.

Príklad 2

(3R,5S)-N-Propánsulfonyl-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-acetamid

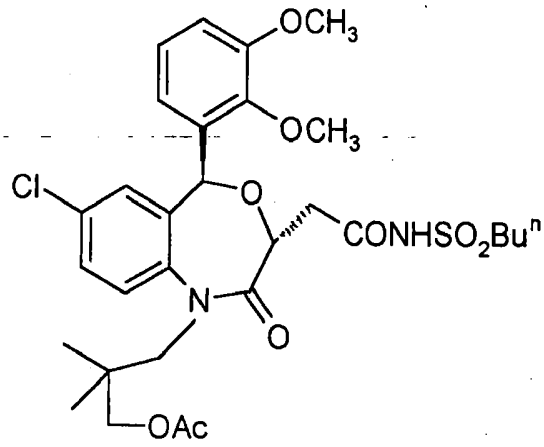


Zmes (3R,5S)-N-propánsulfonyl-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-acetamidu (0,64 g, 1,02 mmólov), ktorý sa získal v príklade 1 ad 2), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2,5 ml) a etanolu (6 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml), pridá sa 1N kyselina chlorovodíková, aby sa pH upravilo na hodnotu 3 alebo menej (tu sa niekedy tento postup nazýva „po okyslení") a dvakrát sa extrahuje etylacetátom (50 ml). Táto zmes sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:3). Získa sa tak (3R,5S)-N-propánsulfonyl-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-acetamid (0,50 g, 0,857 mmólov, 84 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 135 až 137 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -171,2° (c = 0,31, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2500 (br, OH, NH), 1716 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,658 (3 H, s), 1,033 (3 H,

t, J = 7,4 Hz), 1,051 (3H, s), 1,76 až 1,95 (2 H, m), 2,77 až 2,98 (2 H, m), 3,15 až 3,25 (1 H, m), 3,33 až 3,44 (3 H, m), 3,574 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,596 (3 H, s), 3,887 (3 H, s), 4,389 (1 H, t, J = 6,0 Hz), 4,460 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 6,180 (1 H, s), 6,652 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,97 až 7,43 (5 H, m) a 9,290 (1 H, br). Pre $C_{27}H_{35}N_2O_8SCl$ vypočítané: 55,62 % C, 6,05 % H, 4,80 % N, nájdené: 55,27 % C, 5,82 % H, 4,63 % N.

Príklad 3

(3R,5S)-N-Butánsulfonyl-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxy-fenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-acetamid

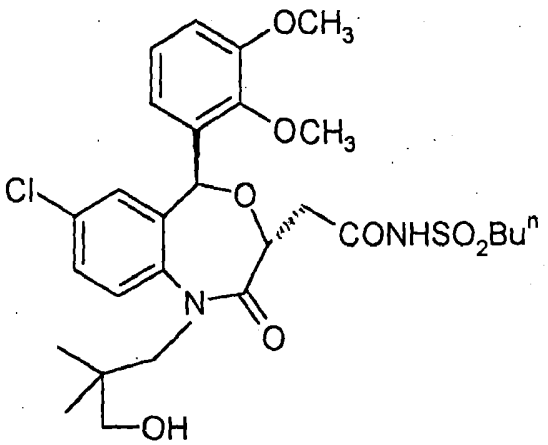


Tionylchlorid (0,67 g, 5,61 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa tento roztok zahustil za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3 ml). Tento roztok sa prikvapkal k zmesi butánsulfonamidu (0,39 g, 2,81 mmólov), 4-dimetylaminopyridínu (0,37 g, 2,99 mmólov) a tetrahydrofuránu (3 ml). Po 2-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml), premyl

1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (1:1)]. Získa sa tak (3R,5S)-N-butánsulfonyl-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-acetamid (1,06 g, 1,66 mmólov, 86 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ - 130,4° (c = 0,21, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2500 (br, NH), 1728 a 1674 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,875 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 0,954 (3 H, s), 1,013 (3 H, s), 1,26 až 1,46 (2 H, m), 1,63 až 1,89 (2 H, m), 2,031 (3 H, s), 2,86 až 2,90 (2 H, m), 3,08 až 3,16 (1 H, m), 3,34 až 3,41 (1 H, m), 3,554 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,707 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,862 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,344 (1 H,t, J = 5,9 Hz), 4,563 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,273 (1 H, s), 6,682 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,97 až 7,37 (5 H, m) a 9,144 (1 H, br).

Príklad 4

(3R,5S)-N-Butánsulfonyl-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-acetamid

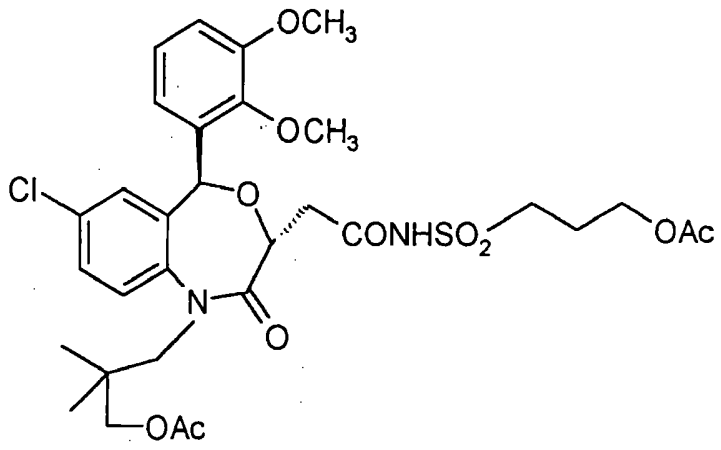


Zmes (3R,5S)-N-butánsulfonyl-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-acetamidu (0,8 g, 1,25 mmólov), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2,5 ml) a etanolu (8 ml) sa mieša 1 hodinu pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa

dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak (3R,5S)-N-butánsulfonyl-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-acetamid (0,60 g, 1,00 mól, 80 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 123 až 125 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -153,5° (c = 0,20, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2500 (br, OH, NH). 1716 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,658 (3 H, s), 0,925 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,051 (3 H, s), 1,38 až 1,50 (2 H, m), 1,72 až 1,84 (2 H, m), 2,828 (1 H, dd, J = 5,4, 15,4 Hz), 2,935 (1 H, dd, J = 6,2, 15,4 Hz), 3,13 až 3,24 (1 H, m), 3,35 až 3,43 (3 H, m), 3,579 (1 H, d, J = 15,0 Hz), 3,601 (3 H, s), 3,889 (3 H, s), 4,36 až 4,49 (2 H, m), 6,186 (1 H, s), 6,653 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,97 až 7,42 (5 H, m) a 9,00 až 9,15 (1 H, br). Pre $C_{28}H_{37}N_2O_8SCl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 55,48 % C, 6,32 % H, 4,62 % N, nájdené: 55,28 % C, 6,12 % H, 4,24 % N.

Príklad 5

(3R,5S)-N-(3-Acetoxypropyl)sulfonyl-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-acetamid



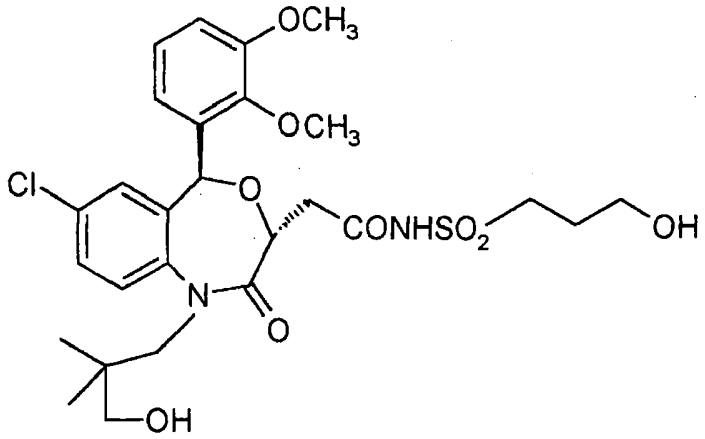
1) Zmes 3-acetoxypropylbromidu (13 g, 71,9 mmólov), tiomočoviny (6,0 g, 79,2 mmólov) a etanolu (20 ml) sa mieša jednu hodinu pri 100 °C. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku, zvyšok sa rozpustil vo vode (100 ml) a do tohto vodného roztoku sa zavádzal plynný chlór pri 0 °C počas 20 minút. Zrazenina sa extrahuje etylacetátom (100 ml), prebytok plynného chlóru sa oddestiloval a zmes sa trikrát premyla 5% vodným roztokom siričitanu sodného. Po premytí nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušení síranom sodným a zahustení sa získa chlorid (3-acetoxypropyl)sulfónovej kyseliny ako bezfarebný olej. Tento olej sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml) a koncentrovanom vodnom amoniaku (28%, 10 ml) za chladenia ľadom. Táto zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a extrahuje sa etylacetátom (50 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatografiou na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak 3-acetoxypropylsulfonamid (3,0 g, 16,6 mmólov, 23 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3700 až 3500 (široký pás, NH) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,079 (3 H, s), 2,14 až 2,28 (2 H, m), 3,19 až 3,26 (2 H, m), 4,215 (2 H, t, J = 6,2 Hz) a 4,82 až 5,00 (2 H, br).

2) Tionylchlorid (0,67 g, 5,61 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa táto zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3 ml) a tento roztok sa prikvapkal k zmesi 3-acetoxypropylsulfonamidu (0,42 g, 2,30 mmólov), ktorý sa získal v príklade 5 ad 1), 4-dimetylaminopyridínu (0,37 g, 2,99 mmólov) a tetrahydrofuránu (3 ml). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (100 ml), premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: etylacetát). Získa sa tak (3R,5S)-N-(3-acetoxypropyl)sulfonyl-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxy-

fenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid (1,1 g, 1,61 mmólov, 84 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -127,9° (c = 0,37, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2600 (široký pás, NH), 1732 a 1674 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,958 (3 H, s), 1,000 (3 H, s), 2,027 (6 H, m), 2,87 až 2,90 (2 H, m), 3,43 až 3,52 (3 H, m), 3,612 (3 H, s), 3,710 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,866 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,894 (3 H, s). 4,033 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 4,062 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 4,14 až 4,23 (1 H, m), 4,350 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 4,559 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,269 (1 H, s), 6,683 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 6,97 až 7,37 (5 H, m). Pre $C_{31}H_{39}N_2O_{11}ClS.1,5\ H_2O$ vypočítané: 52,43 % C, 5,96 % H, 3,94 % N, nájdené: 52,44 % C, 5,19 % H, 4,19 % N.

Príklad 6

(3R,5S)-N-(3-Hydroxypropyl)sulfonyl-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid

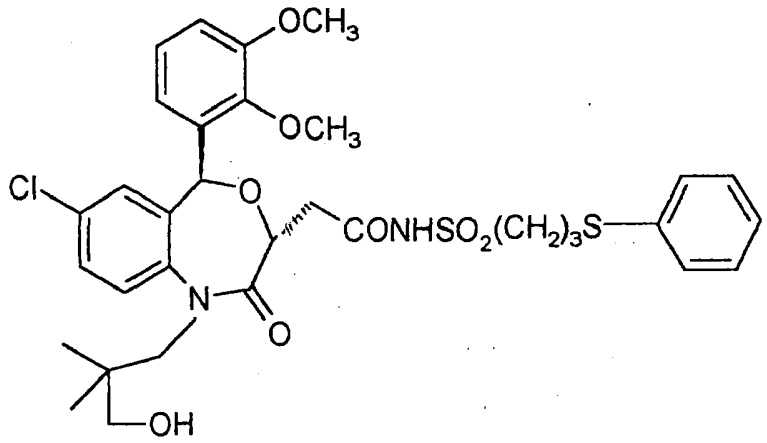


Zmes (3R,5S)-N-(3-acetoxypropyl)sulfonyl-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazeoin-3-acetamidu (0,8 g, 1,17 mmólov), ktorý sa získal v príklade 5, 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (4,1 ml) a etanolu (8 ml) sa mieša jednu hodinu pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Tento roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa prekryštalizoval zo

zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak (3R,5S)-N-(3-hydroxypropyl)sulfonyl-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid (0,59 g, 0,985 mmólov, 84 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 133 až 135 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -177,2° (c = 0,19, metanol), IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, NH a OH) a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,659 (3 H, s), 1,049 (3 H, s), 1,99 až 2,13 (2 H, m), 2,777 (1 H, dd, J = 5,2, 15,8 Hz), 2,970 (1 H, dd, J = 6,6, 15,8 Hz), 3,198 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,38 až 3,55 (4 H, m), 3,603 (3 H, s), 3,714 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,36 až 4,47 (2 H, m), 6,191 (1 H, s), 6,661 (1 H, s), 6,98 až 7,44 (5 H, m) a 9,4 až 9,6 (1 H, br). Pre $C_{27}H_{35}N_2O_9ClS.0,5\ H_2O$ vypočítané: 53,33 % C, 5,97 % H, 4,61 % N, nájdené: 53,31 % C, 5,67 % H,4,47 % N.

Príklad 7

(3R,5S)-N-(3-Fenyltiopropánsulfonyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid



1) Zmes tiofenolu (0,83 g, 7,53 mmólov), 28% roztoku metoxidu sodného v metanole (1,59 g) a metanolu (15 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. K vyššie uvedenej zmesi sa pridá roztok 3-chlórpropánsulfonamidu (2,0 g, 13,1 mmólov) v metanole (15 ml) a získaná zmes sa mieša 2 hodiny pri 60 °C. Po oddestilovaní rozpúšťadla za zníženého tlaku sa zvyšok rozpustil v etylacetáte, premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého

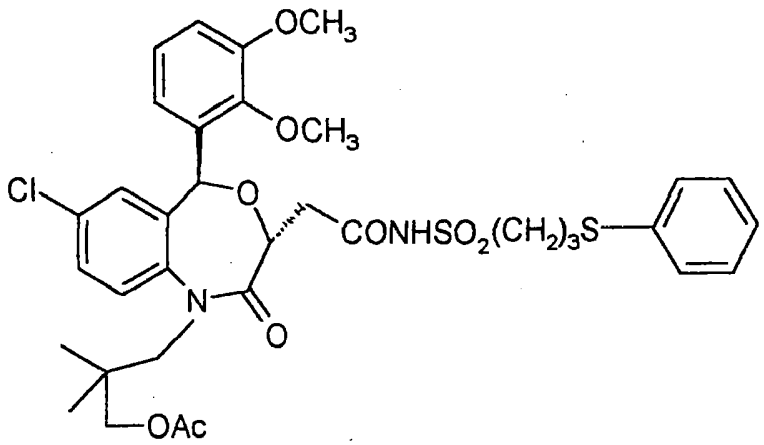
tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-fenyltiopropánsulfonamid (2,6 g, 11,2 mmólov, 86 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 98 až 101 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3323, 3233 (NH), 1311, 1296, 1136, 896, 740 a 690. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,09 až 2,24 (2 H, m), 3,067 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,25 až 3,33 (2 H, m), 4,65 až 4,85 (2 H, br) a 7,22 až 7,40 (5 H, m).

2) Tionylchlorid (1,4 g, 11,8 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (2 g, 3,85 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,1 ml) v tetrahydrofuráne (20 ml) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa táto zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml) a tento roztok sa prikvapkal k zmesi 3-fenyltiopropánsulfonamidu (1,1 g, 4,75 mmólov), ktorý sa získal v príklade 7 ad 1), 4-dimetylaminopyridínu (0,75 g, 6,17 mmólov) a tetrahydrofuránu (20 ml). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (100 ml), premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a zahustil. K zvyšku sa pridá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a etanol (20 ml) a zmes sa mieša jednu hodinu pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Tento extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku zahustil. Získa sa tak (3R,5S)-N-(3-fenyltiopropansulfonyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid (1,99 g, 2,88 mmólov, 75 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -138,6° (c = 0,26, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, NH a OH). 1714 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,650 (3 H, s), 1,042 (3 H, s), 2,07 až 2,18 (2 H, m), 2,805 (1 H, dd, J = 6,0, 15,4 Hz), 2,915 (1 H, dd, J= 7,2, 15,4 Hz), 2,999 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,185 (1 H, d, J = 13,0 Hz), 3,400 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,52 až 3,66 (3 H, m), 3,585 (3 H, s), 3,878 (3 H, s), 4,380 (1 H, dd, J = 6,0, 7,2 Hz), 4,467 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 6,175 (1 H,s), 6,650 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,96 až

7,43 (10 H, m) a 9,30 až 9,50 (1 H, br). Pre $C_{33}H_{39}ClN_2O_8S_2.H_2O$ vypočítané: 55,88 % C, 5,83 % H, 3,95 % N, nájdené: 56,01 % C, 5,19 % H, 3,96 % N.

Príklad 8

(3R,5S)-N-(3-Fenyltiopropánsulfonyl)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid

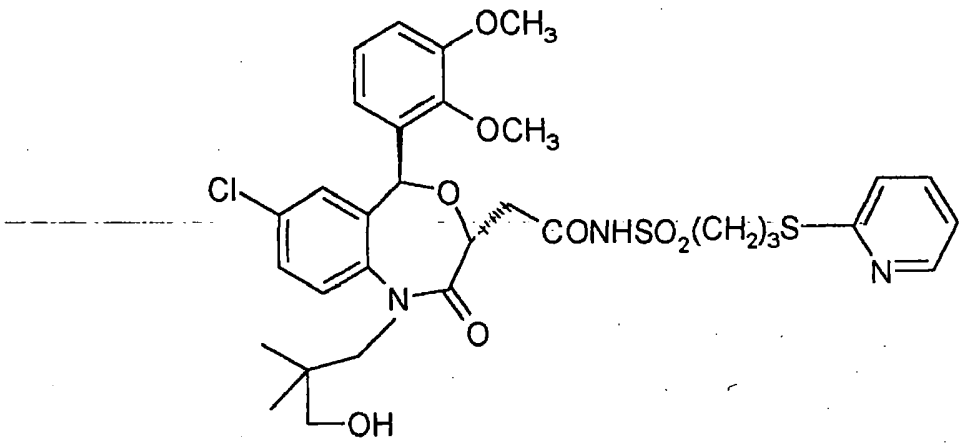


Acetylchlorid (0,40 g, 5,06 mmólov) sa pridá k zmesi (3R,5S)-N-(3-fenyltiopropánsulfonyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamidu (1 g, 1,45 mmólov), ktorý sa získal v príklade 7, pyridínu (0,51 g, 6,50 mmólov) a etylacetátu (10 ml). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridá voda (8 ml). Táto zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti a dvakrát sa extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou (1 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (dvakrát), vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak (3R,5S)-N-(3-fenyltiopropánsulfonyl)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid (0,69 g, 0,941 mmólov, 65 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -126,3° (c = 0,20, metanol).IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2500 (široký pás, NH), 1732 a 1658 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,945 (3 H, s), 1,003 (3 H, s),

2,022 (3 H, s), 2,05 až 2,15 (2 H, m), 2,84 až 2,89 (2 H, m), 2,928 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 až 3,59 (3 H, m), 3,614 (3 H, s), 3,704 (1 H, d, J= 11,0 Hz), 3,860 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,883 (3 H, s), 4,329 (1 H, t, J = 5,2 Hz), 4,567 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,275 (1 H, s), 6,687 (1 H, d, J= 2,0 Hz), 6,97 až 7,41 (10 H, m) a 9,13 až 9,17 (1 H, br). Pre $C_{35}H_{41}ClN_2O_9S_2.0,5\ H_2O$ vypočítané: 56,63 % C, 5,70 % H, 3,77 % N, nájdené: 56,49 % C, 5,66 % H, 4,05 % N.

Príklad 9

(3R,5S)-N-[3-(Pyridín-2-yl)tiopropánsulfonyl]-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid



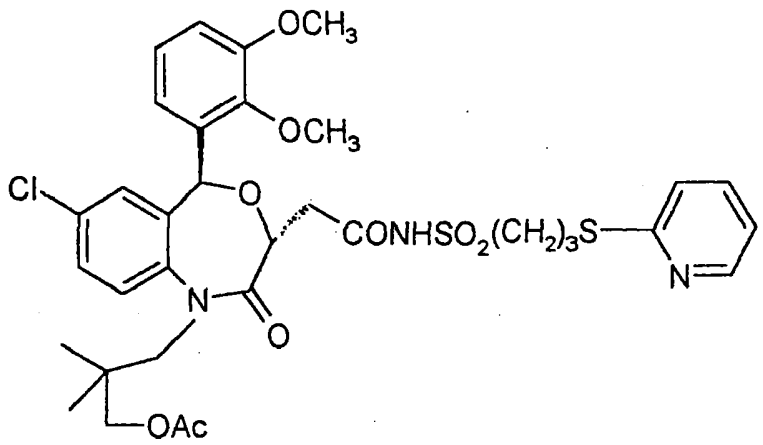
1) Zmes merkaptopyridínu (0,83 g, 7,53 mmólov), 28% roztok metoxidu sodného v metanole (1,59 g) a metanolu (15 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. K vyššie uvedenej zmesi sa pridá roztok 3-chlórpropánsulfonamidu (2,0 g, 13,1 mmólov) v metanole (15 ml) a zmes sa mieša 2 hodiny pri 60 °C. Po oddestilovaní rozpúšťadla sa zvyšok rozpustil v etylacetáte, premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-(pyridín-2-yl)tiopropánsulfonamid (1,4 g, 6,03 mmólov, 46 %) ako žltý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3267 (NH), 1327, 1149, 910 a 760. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,23 až 2,38 (2 H, m), 3,302 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,346 (2 H, t, J = 7,4

Hz), 5,156 (2 H, br), 6,99 až 7,04 (1 H, m), 7,193 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 až 7,54 (1 H, m), a 8,407 (1 H, d, J= 4,4 Hz).

2) Tionylchlorid (1,4 g, 11,8 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (2 g, 3,38 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,1 ml) v tetrahydrofuráne (20 ml) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa táto zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml) a tento roztok sa prikvapkal k zmesi 3-(pyridín-2-yl)tiopropánsulfonamidu (1,4 g, 6,03 mmólov), ktorý sa získal v príklade 9 ad 1), 4-dimetylaminopyridínu (0,75 g, 6,17 mmólov) a tetrahydrofuránu (20 ml). Po hodine miešania pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (100 ml), premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a zahustil. K zvyšku sa pridá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a etanol (20 ml) a zmes sa mieša jednu hodinu pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Tento roztok sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak (3R,5S)-N[3-pyridín-2-yl)tiopropánsulfonyl]-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-acetamid (1,99 g, 2,87 mmólov, 75 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -124,7° (c = 0,41, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, NH a OH), 1714 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,652 (3 H, s), 1,040 (3 H, s), 2,20 až 2,33 (2 H, m), 2,817 (1 H, dd, J = 6,0, 15,4 Hz), 2,943 (1 H, dd, J = 7,0, 15,4 Hz), 3,15 až 3,43 (1 H, m), 3,53 až 3,66 (3 H, m), 3,596 (3 H, s), 3,881 (3 H, s), 4,387 (1 H, dd, J = 6,0, 7,0 Hz), 4,466 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 5,01 až 5,10 (1 H, br), 6,173 (1 H, s), 6,651 (1 H, s), 6,96 až 7,47 (8 H, m), 8,398 (1 H, d, J = 3,4 Hz) a 9,16 až 9,66 (1 H, br). Pre $C_{32}H_{38}ClN_3O_8S_2.2\ H_2O$ vypočítané: 52,78 % C, 5,81 % H, 5,77 % N, nájdené: 52,77 % C, 5,72 % H, 6,14 % N.

Príklad 10

(3R,5S)-N-[3-(Pyridín-2-yl)tiopropánsulfonyl]-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid

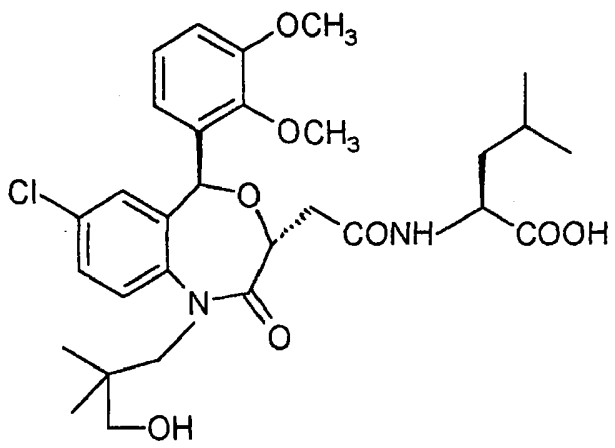


Acetylchlorid (0,40 g, 5,06 mmólov) sa pridá k zmesi (3R,5S)-N-[3-(pyridín-2-yl)tiopropánsulfonyl]-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamidu (1 g, 1,44 mmólov), ktorý sa získal v príklade 9, pyridínu (0,51 g, 6,50 mmólov) a etylacetátu (10 ml). Po hodine miešania pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridá voda (8 ml). Táto zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti a dvakrát sa extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou (1 ml) a dvakrát nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku zahustí.. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (2:1)]. Získa sa tak (3R,5S)-N-[3-(pyridín-2-yl)tiopropánsulfonyl]-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid (0,63 g, 0,858 mmólov, 60 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -114,4° (c = 0,35, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, NH), 1732 a 1674 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,946 (3 H, s), 1,007 (3 H, s), 2,025 (3 H, s), 2,15 až 2,33 (2 H, m), 2,827 (1 H, dd, J = 5,2, 14,6 Hz), 2,932 (1 H, dd, J =

5,8, 14,6 Hz), 3,231 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,26 až 3,38 (1 H, m), 3,52 až 3,60 (2 H, m), 3,625 (3 H, s), 3,710 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,861 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,886 (3 H, s), 4,346 (1 H, dd, J = 5,2, 5,8 Hz), 4,568 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,277 (1 H, s), 6,683 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,95 až 7,54 (8 H, m), 8,38 až 8,41 (1 H, m) a 9,10 až 9,30 (1 H, br).

Príklad 11

N-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-L-leucín



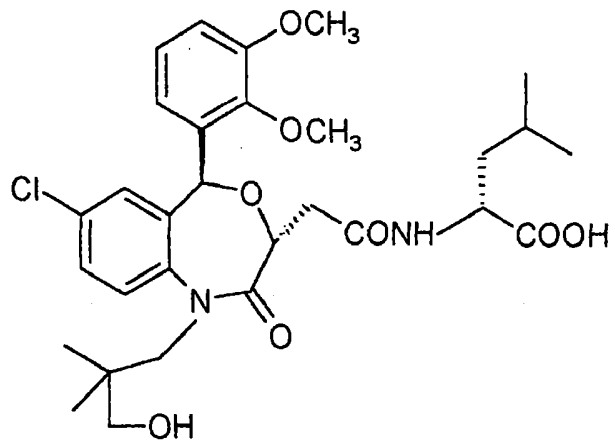
1) Dietylkyanofosfát (0,41 g) a trietylamín (0,54 g) sa pridajú k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g) a hydrochloridu etylesteru L-leucínu (0,49 g) v N,N-dimetylformamide (12 ml) za miešania a chladenia ľadom. Reakčná zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, pridá sa etylacetát (50 ml) a získaný roztok sa premyl 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného a vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vysušil bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku zahustilo a zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 3:2). Získa sa tak etylester N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-L-leucínu ako bezfarebné kryštály, t. t. 148 až 149 °C. ^{1}H-NMR

spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,638 (3 H, s), 0,917 (3 H, d, J = 3,6 Hz), 0,946 (3 H, d, J = 3,6 Hz), 1,046 (3 H, s), 1,260 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,35 až 1,85 (3 H, m), 2,693 (1 H, dd, J= 5,6, 14,6 Hz), 2,913 (1 H, dd, J = 7,4, 14,6 Hz), 3,140 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,369 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,607 (3 H, s), 3,608 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,160 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,33 až 4,58 (3 H, m), 6,13 až 6,22 (2 H, m), 6,614 (1 H, d, J = 2,0 Hz) a 6,95 až 7,39 (5 H, m).

2) 1N hydroxid sodný (5 ml) sa pridá k roztoku etylesteru N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-L-leucínu (1,15 g), ktorý sa získal v príklade 11 ad 1), tetrahydrofuránu (10 ml) a metanolu (20 ml) a získaný roztok sa mieša 30 minút pri 60° C. Reakčný roztok sa zahustí, zneutralizuje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa etylacetátom (50 ml). Organická vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku zahustilo. Zo zvyšku sa získal N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-L-leucín (0,81 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,640 (3 H, s), 0,83 až 1,02 (6 H, m), 1,042 (3 H, s), 1,48 až 1,77 (3 H, m), 2,715 (1 H, dd, J = 5,8, 14,7 Hz), 2,903 (1 H, dd, J = 7,2, 14,7 Hz), 3,159 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,380 (1 H, d, J= 14,4 Hz), 3,597 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,598 (3 H, s), 3,882 (3 H, s), 4,33 až 4,58 (3 H, m), 6,149 (1 H, s), 6,33 až 6,42 (1 H, m), 6,618 (1 H, d, J = 2,0 Hz) a 6,93 až 7,42 (3 H, m).

Príklad 12

N-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-leucín

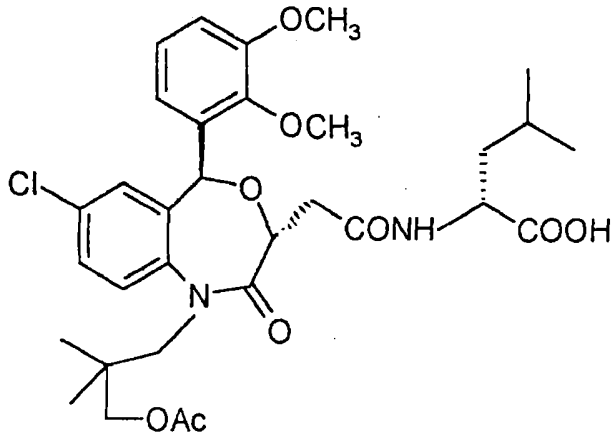


1) Dietylkyanofosfonát (0,61 g) a trietylamín (0,8 g) sa pridajú k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,5 g) a hydrochloridu metylesteru D-leucínu (0,63 g) v N,N-dimetylformamide (15 ml) za miešania a chladenia ľadom. Reakčný roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, pridá sa etylacetát (60 ml), získaný roztok sa premyje postupne 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou, vysuší sa bezvodým síranom sodným a zahustí. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou z éteru. Získa sa tak metylester N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetoxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-leucínu ako bezfarebné ihličky, t. t. 110 až 111 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,643 (3 H, s), 0,922 (3 H, d, J = 3,0 Hz), 0,949 (3 H, d, J = 1,6 Hz), 1,049 (3 H, s), 1,42 až 1,85 (3 H, s), 2,691 (1 H, dd, J = 6,0, 14,6 Hz), 2,905 (1 H, dd, J = 6,6, 14,6 Hz), 3,28 (1 H, d, J= 14,4 Hz), 3,05 až 3,22 (1 H, m), 3,619 (3 H, s), 3,722 (3 H, s), 4,35 až 4,68 (3 H, m), 6,175 (1 H, s), 6,28 až 6,42 (1 H, m), 6,608 (1 H, d, J = 1,6 hz) a 6,94 až 7,42 (5 H, m).

2) 1N Hydroxid sodný (10 ml) sa pridá k roztoku metylesteru N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetoxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-leucínu (1,28 g), ktorý sa získal v príklade 12 ad 1), v tetrahydrofuráne (10 ml) a metanole (10 ml) a tento roztok sa mieša 40 minút pri 60 °C. Po ochladení reakčného roztoku sa pridá voda (20 ml) a zmes sa extrahuje éterom (30 ml). Vodná časť sa oddelí, pH roztoku sa upraví 1N kyselinou chlorovodíkovou na 3 alebo menej a zmes sa extrahuje etylacetátom (40 ml), premyje sa vodou a vysuší bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku zahustilo. Zo zvyšku sa získa N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-leucín (1,2 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,646 (3 H, s), 0,930 (6 H, d, J = 5,6 Hz), 1,033 (3 H,s), 1,45 až 1,82 (3 H, m), 2,693 (1 H, dd, J = 5,4, 14,5 Hz), 2,947 (1 H, dd, J = 7,4, 14,5 Hz), 3,178 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,399 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,614 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 4,073 (3 H, s), 4,363 (1 H, dd, J = 5,4, 7,2 Hz), 4,451 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,52 až 4,66 (1 H, m), 6,158 (1 H, s) a 6,57 až 6,66 (2 H, m).

Príklad 13

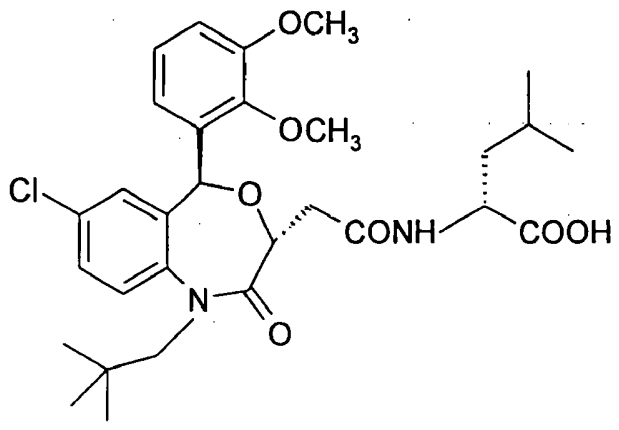
N-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-leucín



Pyridín (0,43 ml) a acetylchlorid (0,33 g) sa pridajú k roztoku N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-leucínu (0,7 g), ktorý sa získal v príklade 12, v etylacetáte (10 ml). Tento roztok sa mieša 90 minút pri teplote miestnosti. Po pridaní vody (8 ml) sa reakčný roztok mieša 3 hodiny, organická vrstva sa oddelí, premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku zahustilo. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes metylénchloridu s metanolom 10:1). Získa sa tak N-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-leucín (0,15 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,912 (6 H, d, J = 4,2 Hz), 0,952 (3 H, s), 0,994 (3 H, s), 1,45 až 1,78 (3 H, m), 2,032 (3 H, s), 2,699 (1 H, dd, J = 5,2, 14,5 Hz), 2,924 (1 H, dd, J= 7,2, 14,5 Hz), 3,541 (1 H,d, J = 14,2 Hz), 3,611 (3 H, s), 3,732 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,869 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,338 (1 H, dd, J = 5,4, 6,7 Hz), 4,45 až 4,63 (2 H, m), 6,247 (1 H, s), 6,63 až 6,72 (2 H, m) a 6,94 až 7,38 (5 H, m).

Príklad 14

N-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-leucín

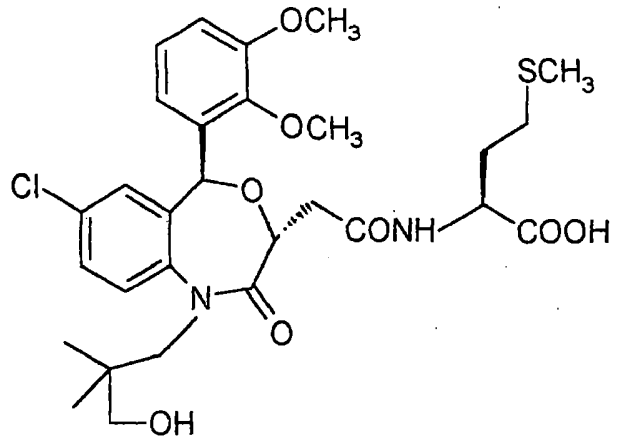


1) Dietylkyanofosfát (0,42 g) a trietylamín (0,55 g) sa pridajú k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g) a hydrochloridu metylesteru D-leucínu (0,47 g) v N,N-dimetylformamide (12 ml) za miešania pri 0 °C. Reakčný roztok sa mieša 20 minút pri teplote miestnosti, potom sa pridá voda (50 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (50 ml). Organická vrstva sa postupne premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušila sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku zahustilo. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom 2:1). Získa sa tak metylester N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5.tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-leucínu ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,83 až 1,02 (15 H, m), 1,48 až 1,75 (3 H, m), 2,695 (1 H, dd, J = 6,2, 14,5 Hz), 2,899 (1 H, dd, J = 6,6, 14,5 Hz), 3,369 (1 H, d, J = 13,4 Hz), 3,622 (3 H, s), 3,709 (3 H, s), 3,892 (3 H, s), 4,362 (1 H, t, J = 5,8 Hz), 4,514 (1 H, d, J = 13,4 Hz), 4,56 až 4,68 (1 H, m), 6,276 (1 H, s), 6,35 až 6,46 (1 H, m), 6,601 (1 H, d, J = 1,4 Hz) a 6,95 až 7,38 (5 H, m).

2) 1N Hydroxid sodný (5 ml) sa pridá k roztoku metylesteru N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-leucínu (1,1 g), ktorý sa získal v príklade 14 ad 1), v tetrahydrofuráne (5 ml) a metanole (10 ml). Tento roztok sa mieša 20 minút pri 60 °C. K reakčnému roztoku sa pridá voda (20 ml), získaný roztok sa zneutralizuje 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa éterom. Organická vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku zahustila. Zo zvyšku sa získal N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-leucín (0,95 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,83 až 1,02 (15 H, m), 1,45 až 1,75 (3 H, m), 2,713 (1 H, dd, J = 5,2, 14,2 Hz), 2,951 (1 H, dd, J = 7,2, 14,2 Hz), 3,370 (1 H, d, J= 14,0 Hz), 3,615 (3 H, s), 3,891 (3 H, s), 4,350 (1 H, dd, J = 5,2, 7,3 hz), 4,42 až 4,62 (2 H, m), 6,257 (1 H, s), 6,608 (1 H, s), 6,64 až 6,77 (1 H, m) a 6,93 až 7,38 (5 H, m).

Príklad 15

N-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-L-metionín



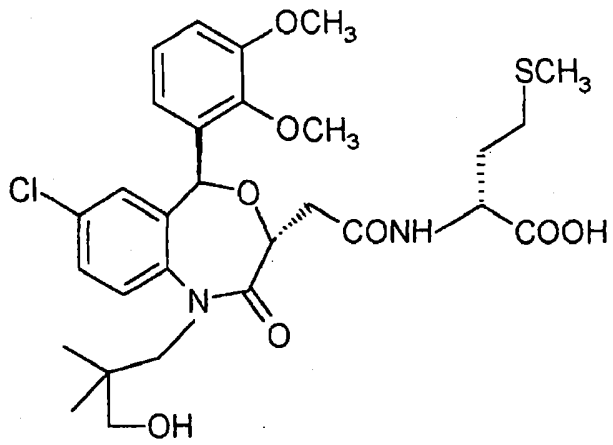
1) Dietylkyanofosfát (0,41 g) a trietylamín (0,54 g) sa pridajú k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g) a hydrochloridu metylesteru L-metionínu (0,46 g) v N,N-dimetylformamide (12 ml) za miešania pri 0 °C. Reakčný roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, pridá sa voda (30 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (50 ml). Organická vrstva sa premyje postupne 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku zahustilo. Vyzrážané kryštály sa odfiltrovali pridaním éteru. Získa sa tak metylester N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-L-metionínu ako bezfarebné ihličky (0,96 g), t. t. 145 až 146 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,640 (3 H, s), 1,85 až 2,25 (2 H, m), 2,102 (3 H, s), 2,509 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,710 (1 H, dd, J = 5,6, 14,6 Hz), 2,923 (1 H, dd, J = 7,8, 14,6 Hz), 3,143 (1 H, d, J= 12,0 Hz), 3,380 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,579 (3 H, s), 3,609 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,736 (3 H, s),

3,892 (3 H, s), 4,35 až 4,52 (2 H, m), 4,63 až 4,73 (1 H, m), 6,155 (1 H, s), 6,456 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,617 (1 H, d, J= 1,8 Hz) a 6,94 až 7,42 (5 H, m).

2) 1N Hydroxid sodný (4 ml) sa pridá k roztoku metylesteru N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-L-metionínu (0,9 g), ktorý sa získal v príklade 15 ad 1), v tetrahydrofuráne (5 ml) a metanole (15 ml). Tento roztok sa mieša 40 minút pri 60 °C. K reakčnému roztoku sa pridá voda (30 ml) a tento roztok sa extrahuje éterom (30 ml). K vodnej vrstve sa pridá 1N kyselina chlorovodíková, aby sa pH roztoku upravilo na hodnotu 3 alebo menej a roztok sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku zahustila. Kryštály, ktoré sa získali zo zvyšku sa prekryštalizovali z etylacetátu a hexánu. Získa sa tak N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-L-metionín (0,76 g) ako bezfarebné hranolky, t. t. 129 až 130 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,644 (3 H, s), 1,047 (3 H, s), 1,85 až 2,35 (5 H, m), 2,45 až 2,65 (2 H, m), 2,729 (1 H, dd, J = 5,6, 14,6 Hz), 2,915 (1 H, dd, J = 7,4, 14,6 Hz), 3,169 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,397 (1 H, d, J = 15,6 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,615 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,889 (3 H, s), 4,34 až 4,52 (2 H, m), 4,58 až 4,73 (1 H, m), 6,159 (1 H, s), 6,625 (1 H, d, J= 1,8 Hz), 6,64 až 6,73 (1 H, m) a 6,94 až 7,42 (5 H, m).

Príklad 16

N-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-metionín



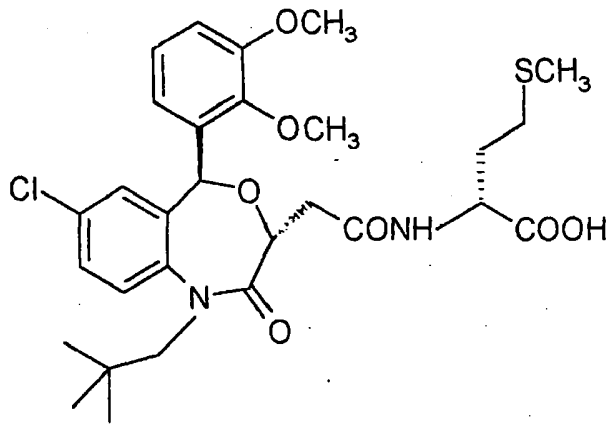
1) (3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (2,0 g) a metylester D-metionínu (1,0 g) sa nechajú zreagovať a spracujú sa rovnakým spôsobom ako v príklade 15. Získa sa tak metylester N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-acetyl]-D-metionínu (1,9 g) ako bezfarebné kryštály, t. t. 142 až 143 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,641 (3 H, s), 1,050 (3 H, s), 1,85 až 2,25 (2 H, m), 2,062 (3 H,s), 2,45 až 2,58 (2 H, m), 2,704 (1 H, dd, J = 6,0, 14,8 Hz), 2,925 (1 H, dd, J = 6,6, 14,8 Hz), 3,05 až 3,22 (1 H, m), 3,386 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,624 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,625 (3 H, s), 3,793 (3 H, s), 4,090 (3 H, s), 4,390 (1 H, t, J = 6,6 Hz), 4,481 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 4,63 až 4,75 (1 H, m), 6,182 (1 H, s), 6,571 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,616 (1 H, d, J =1,8 Hz) a 6,96 až 7,42 (5 H, m).

2) Metylester N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-metionínu (1,7 g), ktorý sa získal v príklade 16 ad 1), sa alkalicky hydrolyzoval použitím 1N hydroxidu sodného (6 ml) ako v príklade 15. Získa sa tak N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-

(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-metionín (1,5 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,647 (3 H, s), 1,030 (3 H, s), 1,85 až 2,28 (2 H, m), 2,051 (3 H, s), 2,526 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,706 (1 H, dd, J = 5,2, 14,6 Hz), 2,952 (1 H, dd, J = 7,4, 14,6 Hz), 3,191 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,396 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,613 (3 H, s), 3,621 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,22 až 4,75 (3 H, m), 6,168 (1 H, s), 6,614 (1 H, br) a 6,85 až 7,43 (5 H, m).

Príklad 17

N-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-metionín



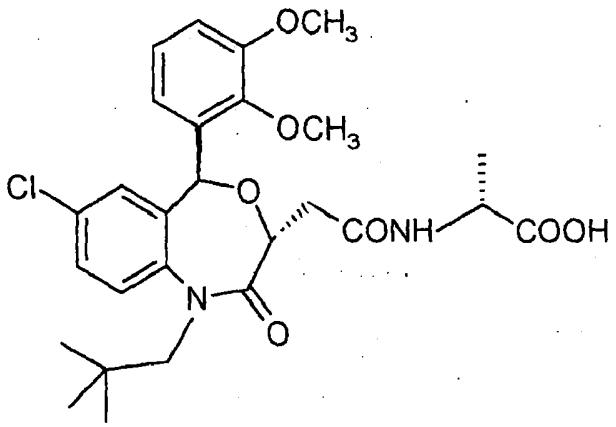
1) (3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,5 g) a hydrochlorid metylesteru D-metionínu (0,71 g) sa nechajú zreagovať rovnakým spôsobom ako v príklade 15. Získa sa tak metylester N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-metionínu (1,6 g) ako bezfarebné kryštály, t. t. 103 až 104 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,946 (9 H, s), 1,85 až 2,25 (2 H, m), 2,049 (3 H, s), 2,42 až 2,58 (2 H, m), 2,709 (1 H, dd, J = 6,2, 14,6 Hz), 2,908 (1 H, dd, J = 6,6, 14,6 Hz), 3,367 (1 H, d, J= 14,0 Hz), 3,631 (3 H, s), 2,739 (3 H, s), 3,894 (3 H, s), 4,377 (1 H, t, J = 6,4 Hz), 4,512 (1 H, d, J =

14,0 Hz), 4,63 až 4,75 (1 H, m), 6,290 (1 H, s), 6,58 ž 6,68 (2 H, m) a 6,95 až 7,38 (5 H, m).

2) Metylester N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-metionínu (1,3 g), ktorý sa získal v príklade 17 ad 1), sa alkalicky hydrolyzoval 1N hydroxidom sodným (8 ml). Získa sa tak N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-D-metionín (0,92 g) ako bezfarebné kryštály, t. t. 161 až 162 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,938 (9 H, s), 1,92 až 2,28 (2 H, m). 2,039 (3 H, s), 2,533 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,728 (1 H, dd, J = 5,4, 14,5 Hz), 2,973 (1 H, dd, J = 7,4, 14,5 Hz), 3,372 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,627 (3 H, s), 3,895 (3 H, s), 4,379 (1 H, dd, J = ,4, 7,4 Hz), 4,490 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 4,62 až 4,75 (1 H, m), 6,274 (1 H, s), 6,622 (1 H,d, J = 1,4 Hz) a 6,88 až 7,42 (5 H, m).

Príklad 18

(2R)-2-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropionová kyselina



1) Dietylkyanofosfát (0,39 g, 2,38 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 2,16 mmólov) a hydrochloridu *terc*-butylesteru D-

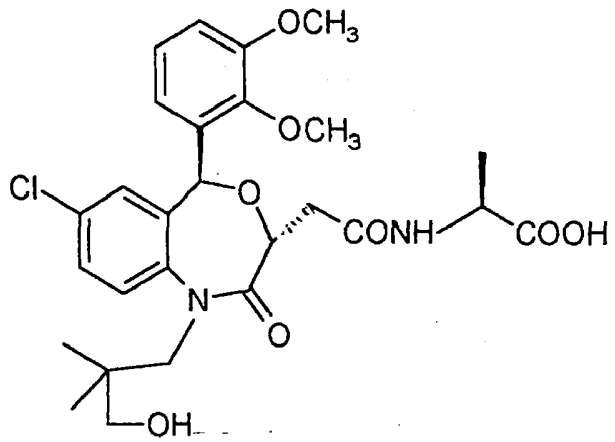
alanínu (0,41 g, 2,27 mmólov) v N,N-dimetylformamide (10 ml) pri teplote miestnosti, potom sa pridá trietylamín (0,55 g, 5,41 mmólov). Táto zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a zriedi sa etylacetátom (100 ml). Tento roztok sa premyje 5% hydrogénsíranom draselným, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak *terc*-butylester (2R)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónovej kyseliny (1,3 g, 2,21 mmólov, 100 %) ako bezfarebné doštičky, t. t. 127 až 128 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -162,6° (c = 0,25, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3329 (br, NH), 1732, 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,941 (9 H, s), 1,376 (3 H, d, J = 6,8 Hz), 1,454 (9 H, s), 2,679 (1 H, dd, J = 6,6, 14,4 Hz), 2,848 (1 H, dd, J = 6,2, 14,4 Hz), 3,353 (1 H,d, J = 14,0 Hz), 3,626 (3 H, s), 3,890 (3 H,s), 4,36 až 4,54 (3 H, m), 6,287 (1 H, s), 6,437 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,594 (1 H, d, J = 1,4 Hz) a 6,95 až 7,31 (5 H, m). Pre $C_{31}H_{41}N_2O_7Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 62,25 % C, 7,08 % H, 4,68 % N, nájdené: 62,09 % C, 7,08 % H, 4,49 % N.

2) (2R)-2-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropionát (0,75 g, 1,27 mmólov), ktorý sa získal v príklade 18 ad 1) a trifluóroctová kyselina (2 ml) sa zmiešajú a zmes sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa potom oddestiluje. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou. Získa sa tak (2R)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónová kyselina (0,53 g, 0,994 mmólov, 78 %) ako bezfarebné ihličky, t. t. 184 až 186 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -198,5° (c = 0,12, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1668 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,939 (9 H, s), 1,445 (3 H, d, J = 7,2 Hz), 2,710 (1 H, dd, J = 5,4, 14,6 Hz), 2,939 (1 H, dd, J = 7,4, 14,6 Hz), 3,370 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,625 (3 H, s), 3,896 (3 H, s), 4,371 (1 H, dd, J = 5,4, 7,4 Hz), 4,493 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 4,559 (1 H, kvintet, J = 7,2 Hz), 6,277 (1 H, s), 6,617 (1 H, d, J = 1,6 Hz),

6,703 (1 H, d, J = 7,2 Hz) a 6,97 až 7,34 (5 H, m). Pre $C_{27}H_{33}N_2O_7Cl$ vypočítané: 60,84 % C, 6,24 % H, 5,26 % N, nájdené: 60,94 % C, 6,60 % H, 4,99 % N.

Príklad 19

(2S)-2-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropionová kyselina



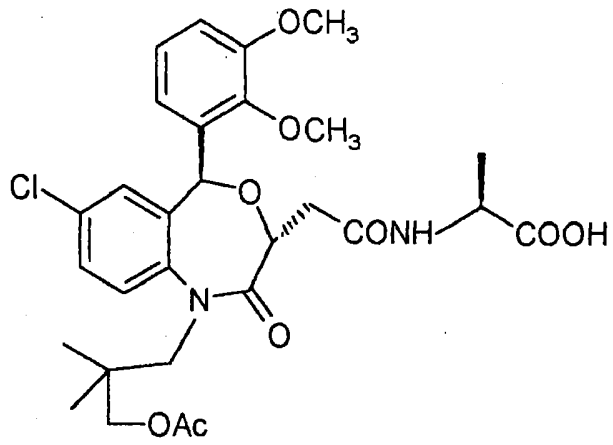
1) Dietylkyanofosfát (0,19 g, 1,15 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,5 g, 1,05 mmólov) a hydrochloridu etylesteru L-alanínu (0,18 g, 1,15 mmólov) v N,N-dimetylformamide (5 ml) pri teplote miestnosti. Nasleduje pridanie trietylamínu (0,26 g, 2,62 mmólov). Táto zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, zriedi sa etylacetátom (100 ml), premyje vodou, 5% vodným hydrogénsíranom draselným, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:4). Získa sa tak etylester (2S)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónovej kyseliny (0,62 g, 1,07 mmólov, 100 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 130 až 132 °C, $[\alpha]_D^{22}$ - 191,4° (c = 1,07, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH a NH), 1739 a 1655 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,641 (3 H, s), 1,044

(3 H, s), 1,256 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,396 (3 H, d, J = 7,4 Hz), 2,700 (1 H, dd, J = 5,6, 14,8 Hz), 2,903 (1 H,dd, J = 7,4, 14,8 Hz), 3,141 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,374 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,608 (3 H, s), 3,610 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,888 (3 H,s), 4,183 (2 H, q, J = 7,4 hz), 4,38 až 4,55 (3 H, m), 6,159 (1 H,s), 6,270 (1 H,d, J = 6,6 Hz), 6,610 (1 H, s) a 6,96 až 7,35 (5 H, m). Pre $C_{29}H_{37}N_2O_8Cl.H_2O$ vypočítané: 58,53 % C, 6,61 % H, 4,71 % N, nájdené: 58,27 % C, 6,46 % H, 4,57 % N.

2) Zmes etylesteru (2S)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimeztylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-aminopropiónovej kyseliny (0,52 g, 0,901 mmólov), ktorá sa získala v príklade 19 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2,5 ml) a etanolu (5 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak (2S)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónová kyselina (0,44 g, 0,801 mmólov, 89 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 133 až 135 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -188,5° (c = 0,23, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1732 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,645 (3 H, s), 1,040 (3 H, s), 1,433 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,725 (1 H, dd, J = 6,2, 14,6 Hz), 2,889 (1 H, dd, J = 6,6, 14,6 Hz), 3,164 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,386 (1 H,d, J = 14,2 Hz), 3,599 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,601 (3 H, s), 3,881 (3 H, s), 4,37 až 4,55 (3 H, m), 6,158 (1 H, s), 6,475 (1 H,d, J= 6,6 Hz), 6,619 (1 H, d, J = 1,6 Hz) a 6,96 až 7,36 (5 H, m).

Príklad 20

(2S)-2-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropionová kyselina

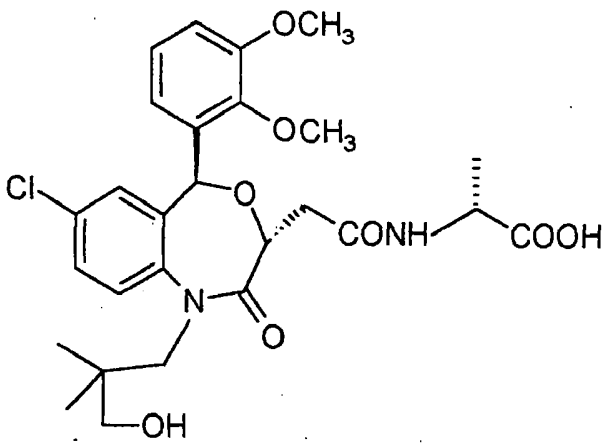


Acetylchlorid (0,12 g, 1,53 mmólov) sa pridá k zmesi (2S)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónovej kyseliny (0,24 g, 0,437 mmólov), ktorá sa získala v príklade 19 ad 2), pyridínu (0,16 g, 1,97 mmólov) a etylacetátu (5 ml). Zmes sa mieša 3 hodiny pri 60 °C, potom sa k nej pridá voda (4 ml). Táto zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc a potom sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou (1 ml) a dvakrát nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Získa sa tak (2S)-2-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónová kyselina (60 mg, 0,102 mmólov, 23 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -170,7° (c = 0,13, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1668 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,892, 0,932, 0,987 (celkom 3H, každý s), 1,26 až 1,36 (3 H, m), 1,969, 2,005 (každý 1/2˙3H, s), 2,55 až 2,75 (1 H, m), 2,80 až 2,95 (1 H, m), 3,460 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,575, 3,586 (celkom 3H, každý s), 3,68 až 3,89 (2 H, m), 3,874 (3 H, s), 4,33 až 4,49 (3 H, m), 6,227 (1 H, s), 6,610

(1 H, s) a 6,97 až 7,31 (5 H, m). Pre $C_{29}H_{35}N_2O_9Cl.H_2O$ vypočítané: 57,19 % C, 6,12 % H, 4,60 % N, nájdené: 57,17 % C, 5,98 % H, 4,53 % N.

Príklad 21

(2R)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropionová kyselina



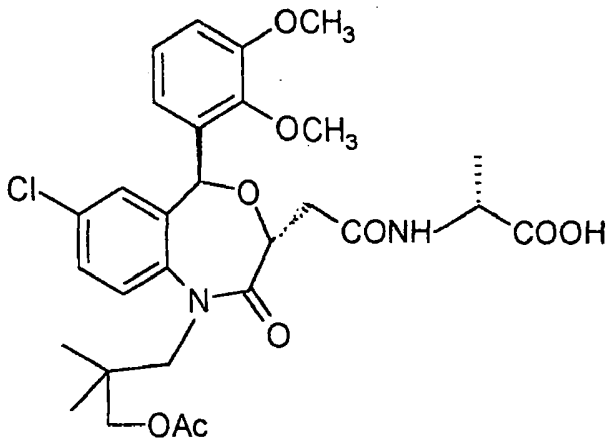
1)Dietylkyanofosfonát (0,19 g, 1,15 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,5 g, 1,05 mmólov) a hydrochloridu metylesteru D-alanínu (0,16 g, 1,15 mmólov) v N,N-dimetylformamide (5 ml) pri teplote miestnosti, potom sa pridá trietylamín (0,26 g, 2,62 mmólov). Táto zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, zriedi sa etylacetátom (100 ml), premyje vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes etylacetátu s hexánom (2:1)]. Získa sa tak metylester (2R)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónovej kyseliny (0,61 g, 1,08 mmólov, 100 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -173,9° (c = 0,27, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH a NH), 1743 a 1660 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum

($CDCl_3$) δ: 0,643 (3 H,s), 1,048 (3 H,s), 1,409 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,679 (1 H, dd, J = 6,6, 14,8 Hz), 2,894 (1 H, dd, J = 6,8, 14,8 Hz), 3,145 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,383 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,57 až 3,66 (1 H, br), 3,619 (3 H, s), 3,738 (3 H, s), 3,890 (3 H, s), 4,381 (1 H, dd, J = 6,6, 6,8 Hz), 4,482 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 4,564 (1 H, t, J = 7,4 Hz), 6,174 (1 H,s), 6,428 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,608 (1 H, s) a 6,96 až 7,35 (5 H, m). Pre $C_{28}H_{35}N_2O_8Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 58,79 % C, 6,34 % H, 4,90 % N, nájdené: 58,67 % C, 6,40 % H, 7,74 % N.

2) Zmes metylesteru (2R)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónovej kyseliny (0,51 g, 0,906 mmólov), ktorý sa získa v príklade 21 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2,5 ml) a etanolu (5 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak (2R)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónová kyselina (0,37 g, 0,674 mmólov, 74 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 130 až 132 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -173,9° (c = 0,36, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1732 a 1685 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,650 (3 H, s), 1,035 (3 H, s), 1,436 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,690 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 2,926 (1 H, dd, J = 7,0, 14,6 Hz), 3,177 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,393 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,608 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,888 (3 H, s), 4,33 až 4,58 (3 H, m), 6,163 (1 H, s), 6,608 (1 H, s), 6,661 (1 H,d, J= 7,0 Hz) a 6,96 až 7,35 (5 H, m).

Príklad 22

(2R)-2-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónová kyselina

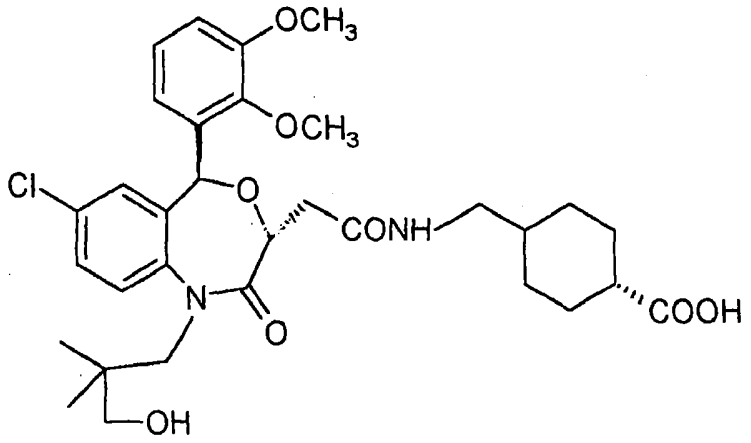


Acetylchlorid (0,10 g, 1,28 mmólov) sa pridá k zmesi (2R)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónovej kyseliny (0,20 g, 0,364 mmólov), ktorá sa získala v príklade 21 ad 2), pyridínu (0,13 g, 1,64 mmólov) a etylacetátu (5 ml). Po 3 hodinovom miešaní pri 60 °C sa k tejto zmesi pridá voda (4 ml). Získaná zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc a dvakrát sa extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou (1 ml) a dvakrát nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Získa sa tak (2R)-2-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónová kyselina (60 mg, 0,102 mmólov, 28 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -142,5° (c = 0,11, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1730 a 1666 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,892, 0,934, 0,989 (celkom 3H, každý s), 1,25 až 1,35 (3 H, m), 1,971, 2,005 (každý 1/2 ´ 3H, s), 2,55 až 2,75 (1 H, m), 2,85 až 2,95 (1 H, m), 3,458 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,577, 3,586 (celkom 3 H, každý s), 3,68 až 3,81 (2 H, m), 3,870 (3 H, s), 4,35 až 4,57 (3 H, m), 6,227 (1 H, s), 6,612

(1 H, s) a 6,94 až 7,31 (5 H, m). Pre $C_{29}H_{35}N_2O_9Cl.H_2O$ vypočítané: 57,19 % C, 6,12 % H, 4,60 % N, nájdené: 57,41 % C, 5,73 % H, 4,73 % N.

Príklad 23

trans-4-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl-1-cyklohexán-karboxylová kyselina



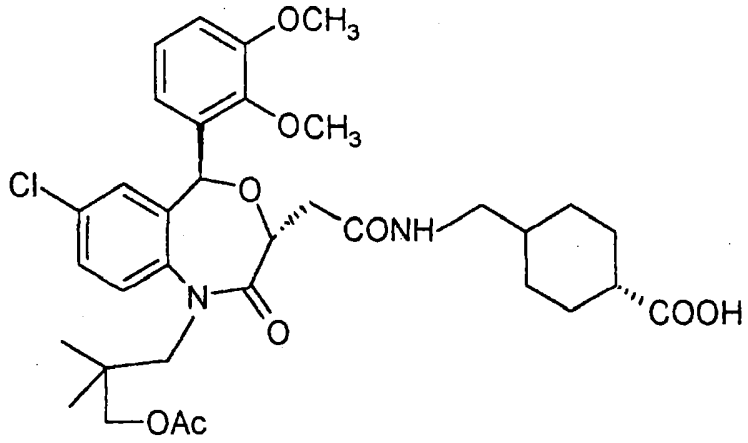
1) Dietylkyanfosfonát (0,37 g, 2,30 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 2,09 mmólov) a hydrochloridu metyl-tranexamátu (0,46 g, 2,19 mmólov) v N,N-dimetylformamide (10 ml) pri teplote miestnosti. Nasleduje pridanie trietylamínu (0,46 g, 4,60 mmólov). Táto zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a zriedi sa etylacetátom (50 ml). Výsledná zmes sa premyla vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: etylacetát). Získa sa tak metylester *trans*-4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl-1-cyklohexánkarboxylovej kyseliny (1,2 g, 1,98 mmólov, 95 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -186,0° (c = 0,24, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}:

3500 až 3200 (široký pás, OH). 1732 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,639 (3 H, s), 0,85 až 0,99 (2 H, m), 1,048 (3 H, s), 1,27 až 1,50 (3 H, m), 1,77 až 1,84 (2 H, m), 1,96 až 2,05 (2 H, m), 2,17 až 2,29 (1 H, m), 2,641 (1 H, dd, J = 6,2, 14,2 Hz), 2,837 (1 H, dd, J = 7,4, 14,2 Hz), 3,05 až 3,20 (3 H, m), 3,378 (1 H,d, J = 14,6 Hz), 3,606 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,608 (3 H, s), 3,670 (3 H, s), 3,894 (3 H, s), 4,37 až 4,48 (2 H, m), 5,912 (1 H, br), 6,156 (1 H, s), 6,614 (1 H, d, J= 2,0 Hz) a 6,97 až 7,40 (5 H, m). Pre $C_{33}H_{43}N_2O_8Cl$ vypočítané: 62,80 % C, 6,87 % H, 4,44 % N, nájdené: 62,82 % C, 7,06 % H, 4,20 % N.

2) Zmes metylesteru *trans*-4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl-1-cyklohexánkarboxylovej kyseliny (1,0 g, 1,58 mmólov), ktorý sa získal v príklade 23 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3,5 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša jednu hodinu pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml), po okyslení sa extrahuje etylacetátom (50 ml, dvakrát) a premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: etylacetát). Získa sa tak *trans*-4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-acetyl]aminometyl-1-cyklohexánkarboxylová kyselina (0,50 g, 0,810 mmólov, 51 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -194,3° (c = 0,26, metanol. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a OH), 1712 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,641 (3 H,s), 0,88 až1,00 (2 H, m), 1,048 (3 H, s), 1,26 až 1,53 (3 H, m), 1,78 až 1,85 (2 H, m), 2,00 až 2,05 (2 H, m), 2,19 až 2,31 (1 H, m), 2,648 (1 H, dd, J = 6,0, 14,4 Hz), 2,841 (1 H, dd, J = 7,0, 14,4 Hz), 3,06 až 3,18 (3 H, m), 3,379 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,604 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,892 (3 H, s), 4,37 až 4,48 (2 H, m), 5,958 (1 H, br), 6,154 (1 H, s), 6,616 (1 H,d, J = 2,0 Hz) a 6,99 až 7,40 (5 H, m). Pre $C_{32}H_{41}N_2O_8Cl$ vypočítané: 62,28 % C, 6,70 % H, 4,54 % N, nájdené: 62,07 % C, 6,81 % H, 4,61 % N.

Príklad 24

trans-4-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl-1-cyklohexán-karboxylová kyselina

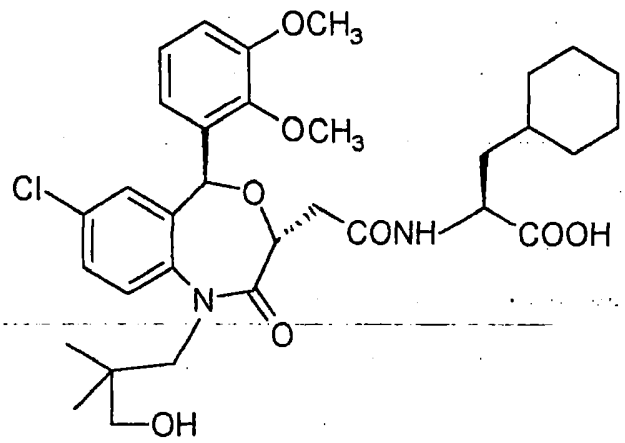


Acetylchlorid (0,13 g, 1,70 mmólov) sa pridal k zmesi *trans*-4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl-1-cyklohexánkarboxylovej kyseliny (0,3 g, 0,486 mmólov), ktorá sa získala v príklade 23 ad 2), pyridínu (0,17 g, 2,19 mmólov) a etylacetátu (5 ml) pri teplote miestnosti. Po 1,5 hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridá voda (5 ml). Táto zmes sa mieša cez noc, organická vrstva sa potom premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Získa sa tak *trans*-4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl-1-cyklohexánkarboxylová kyselina (0,28 g, 0,425 mmólov, 87 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -177,9° (c = 0,32, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH), 1732 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,85 až 1,08 (2 H, m), 0,945 (3 H, s), 1,013 (3 H,s), 1,26 až 1,52 (3 H, m), 1,75 až 1,88 (2 H, m), 1,96 až 2,05 (2 H, m), 2,029 (3 H, s), 2,18 až 2,30 (1 H, m), 2,643 (1 H, dd, J = 5,4, 13,8 Hz), 3,608 (3 H, s), 3,714 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,861 (1 H, d, J= 11,4 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,376 (1 H, dd, J = 5,4, 7,2

Hz), 4,533 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,061 (1 H, br), 6,253 (1 H, s), 6,639 (1 H, d, J = 2,0 Hz) a 6,96 až 7,37 (5 H, m). Pre $C_{34}H_{43}N_2O_9Cl$ vypočítané: 61,95 % C, 6,58 % H, 4,25 % N, nájdené: 62,05 % C, 6,70 % H, 4,11 % N.

Príklad 25

N-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-(S)-cyklohexylalanín



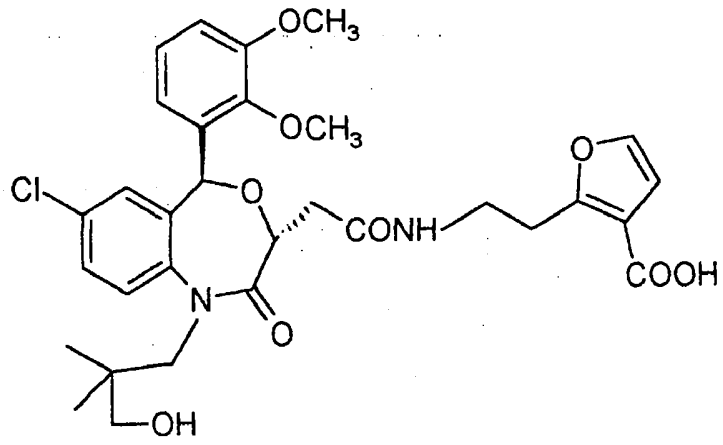
1) (3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g) a hydrochlorid metylesteru (S)-cyklohexylalanínu (0,51 g) sa spracujú reakciou podľa spôsobu, ktorý sa opisuje v príklade 15. Získa sa tak metylester N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-(S)-cyklohexylalanínu (1,3 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,640 (3 H, s), 1,046 (3 H, s), 0,75 až 1,85 (13 H, m), 2,698 (1 H, dd, J = 5,6, 14,4 Hz), 2,85 až 2,97 (1 H, m), 3,05 až 3,45 (2 H, m), 3,610 (3 H, s), 3,707 (3 H, s), 3,894 (3 H, s), 4,15 až 4,68 (3 H, m), 6,08 až 6,25 (1 H, m), 6,157 (1 H,s), 6,622 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 6,95 až 7,42 (5 H, m).

2) 1N Hydroxid sodný (5 ml) sapridá k roztoku metylesteru N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl-2-oxo-1,2,3,5-tetra-

hydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-(S)-cyklohexylalanínu (1,3 g), ktorý sa získal v príklade 25 ad 1), v tetrahydrofuráne (6 ml) a metanole (15 ml). Táto zmes sa mieša 30 minút pri 60 °C. Reakčný roztok sa zriedil pridaním vody (50 ml), zneutralizoval 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahoval etylacetátom. Organická vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom sodným a zahustila. Zo zvyšku sa získal N-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-(S)-cyklohexylalanín (1,1 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,649 (3 H, s), 0,75 až 1,83 (13 H, m), 1,043 (3 H, s), 2,717 (1 H, dd, J = 5,8, 14,5 Hz), 2,904 (1 H, dd, J = 7,4, 14,5 Hz), 3,162 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,383 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,601 (3 H, s), 3,608 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 4,072 (3 H, s), 4,35 až 4,63 (3 H, m), 6,153 (1 H, s), 6,27 až 6,36 (1 H, m), 6,623 (1 H,d, J = 2,0 Hz) a 6,96 až 7,42 (5 H, m).

Príklad 26

2-[2-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylová kyselina



1) Spôsob A: 1,23 g (32,5 mmólov) tetrahydridoboritanu sodného sa pridá k roztoku 1,287 g (6,494 mmólov) metylesteru 3-metoxykarbonylfurán-2-octovej kyseliny v metanole (50 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa mieša jednu hodinu pri

teplote miestnosti. Reakčný roztok sa naleje do vody a extrahuje sa trikrát dietyléterom. Spojená organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestilovalo. Výsledný surový produkt sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 3:1, potom 1:1). Získa sa tak metylester 2-(2-hydroxyetyl)furán-3-karboxylovej kyseliny.

Spôsob B: 1M roztok bóranu v tetrahydrofuráne (400 ml, 0,4 mmólov) sa prikvapkal do roztoku metylesteru 3-metoxykarbonylfurán-2-karboxylovej kyseliny (78,6 g, 0,4 mmólov) v tetrahydrofuráne (150 ml) za chladenia ľadom. Tento roztok sa mieša 2 hodiny pri 70 °C. K reakčnému roztoku sa pridá voda (10 ml), aby sa reakcia skončila. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestilovalo. Ku zvyšku sa pridá voda (100 ml) a zmes sa dvakrát extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestilovalo. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (10:1, potom 1:1)]. Získa sa tak metylester 2-(2-hydroxyetyl)furán-3-karboxylovej kyseliny ako bezfarebná kvapalina v množstve 53,3 g, výťažok 79 %. IČ spektrum ν_{max} (čistý) cm^{-1}: 3417, 2953, 2889, 1718, 1601, 1520, 1444, 1313, 1201, 1159, 1134, 1088, 1049, 995 a 744. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,21 (1 H, brs), 3,27 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,83 (3 H, s), 3,93 (2 H, t, J = 6,1 Hz), 6,66 (1 H,d, J = 2,2 Hz) a 7,29 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

2) Spôsob C: 40% roztok dietylesteru azodikarboxylovej kyseliny v toluéne (100 g, 230 mmólov) sa prikvapkal k roztoku metylesteru 2-(2-hydroxyetyl)furán-3-karboxylovej kyseliny (39,08 g, 229,7 mmólov), ktorý sa získal v príklade 26 ad 1), trifenylfosfínu a ftalimidu (33,8 g, 230 mmólov) v tetrahydrofuráne (300 ml) za chladenia ľadom. Tento roztok sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Rozpúšťadlo sa z reakčného roztoku za zníženého tlaku oddestilovalo. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1). Získa sa tak metylester 2-(2-ftalimidetyl)furán-3-karboxylovej kyseliny. Ten sa použije v ďalšom stupni bez ďalšieho čistenia.

Roztok vyššie získaného metylesteru 2-(2-ftalimidetyl)furán-3-karboxylovej kyseliny a monohydrátu hydrazínu (11,1 ml, 230 mmólov) v etanole (500 ml) sa zohrieva 1 hodinu pod spätným chladičom. Rozpúšťadlo sa z reakčného roztoku za zníženého tlaku oddestilovalo. Ku zvyšku sa počas miešania pridal etylacetát. Zrazeniny sa odfiltrovali a premyli etylacetátom. Spojené filtráty sa zahustili, rozpustili v metanole (200 ml) a nechali zreagovať s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (250 ml). Táto zmes sa zahustí, pridá sa etylacetát a získané vyzrážané látky sa izolovali. Získa sa tak hydrochlorid metylesteru 2-(2-aminoetyl)furán-3-karboxylovej kyseliny ako svetlohnedý prášok, výťažok 22,38 g, 57 %.

Spôsob D: Metánsulfonylchlorid (4,88 ml, 63 mmólov) sa pridá k roztoku metylesteru 2-(2-hydroxyetyl)furán-3-karboxylovej kyseliny (10,2 g, 60 mmólov), ktorý sa získal v príklade 26 ad 1), a trietylamínu (11,7 ml, 84 mmólov) v etylacetáte (100 ml). Tento roztok sa mieša 10 minút. Nerozpustené látky sa odfiltrovali a rozpúšťadlo sa oddestilovalo. Zmes roztoku zvyšku ftalimidu draselného (14,45 g, 78 mmólov) a N,N-dimetylformamidu (200 ml) sa mieša 15 hodín pri 110 °C. Reakčný roztok sa zriedil vodou (1000 ml) a extrahoval sa etylacetátom (3-krát 300 ml). Extrakt sa vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku oddestiloval. Hexán a etylacetát sa pridali ku zvyšku a kryštály sa odfiltrovali. Tieto kryštály sa znovu rozpustili v etylacetáte, premyli 2N vodným roztokom hydroxidu sodného, vysušili bezvodým síranom horečnatým a za zníženého tlaku oddestilovali. Hexán a dietyléter sa pridali ku zvyšku a kryštály sa odfiltrovali. Získa sa tak metylester 2-(2-ftalimidoetyl)furán-3-karboxylovej kyseliny (10 g, 56 %). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,37 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,68 (3 H, s), 4,02 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 6,62 (1 H, d,J = 2,0 Hz), 7,20 až 7,30 (1 H, m), 7,65 až 7,78 (2 H, m) a 7,78 až 7,90 (2 H, m).

Zmesný roztok vyššie získanej 2-(2-ftalimidoetyl)furán-3-karboxylovej kyseliny (50 g, 0,167 mmólov) a monohydrátu hydrazínu (16,2 ml, 0,334 mmólov) v etanole (700 ml) sa zohrieva 1 hodinu pod spätným chladičom. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestilovalo, pridá sa etylacetát (600 ml) a nerozpustené

látky sa odfiltrovali. Nerozpustené látky sa premyli etylacetátom (3-krát 400 ml). Po spojení etylacetátových roztokov sa zmes za zníženého tlaku oddestilovala a zvyšok sa rozpustil v metanole (20 ml). Za chladenia ľadom sa pridá koncentrovaná kyselina chlorovodíková (13,9 ml). Získa sa tak hydrochlorid. Pridá sa etylacetát a dietyléter a vyzrážané kryštály sa odfiltrovali. Získa sa tak hydrochlorid metylesteru 2-(2-aminoetyl)furán-3-karboxylovej kyseliny (16,4 g, 48 %). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 3,23 až 3,44 (4 H, m), 3,84 (3 H, s), 6,73 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 7,52 (1 H, d, J = 1,8 Hz).

3) Dietylkyanfosfonát (4,10 ml, 27,0 mmólov) sa prikvapkal do roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (11,7 g, 24,6 mmólov), hydrochloridu metylesteru 2-(2-aminoetyl(furán-3-karboxylovej kyseliny (5,05 g, 24,6 mmólov), ktorý sa získal v príklade 26 ad 2), 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-énu (4,04 ml, 27,0 mmólov) a trietylamínu (5,13 ml, 36,8 mmólov) v tetrahydrofuráne (80 ml) za miešania pri teplote miestnosti. Tento roztok sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného sa pridá k tomuto reakčnému roztoku a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Vzniknuté vyzrážané látky sa izolujú, premyjú sa vodou a vysušia. Získa sa tak metylester 2-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylovej kyseliny ako biely prášok v množstve 13,67 g, výťažok 88 %, t. t. 81 až 83 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -175,6° (c = 0,994, $CHCl_3$. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,63 (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 2,59 (1 H,dd, J = 5,5 Hz, 14,3 Hz), 2,83 (1 H, dd, J = 7,6, 14,2 Hz), 3,07 až 3,23 (3 H, m), 3,35 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,51 až 3,63 (3 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,89 (3 H, s), 4,18 až 4,25 (1 H, m), 4,35 až 4,45 (2 H, m), 6,13 (1 H, s), 6,38 (1 H, br t, J = 5,5 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,66 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 3,2, 6,6 Hz), 7,13 až 7,19 (2 H, m). 7,27 (1 H,d, J = 1,8 Hz) a 7,34 až 7,39 (2 H, m). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3439, 3318, 2942, 1717, 1663, 1481, 1281 a 1067. Pre $C_{32}H_{37}ClN_2O_9$.1,0 DMF vypočítané: 59,87 % C, 6,32 % H, 5,98 % N, nájdené: 59,77 % C, 6,33 % H, 5,76 % N.

4) Spôsob E: 1N vodný roztok hydroxidu sodného (40 ml) sa pridá k metylesteru 2-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylovej kyseliny (12,85 g, 20,43 mmólov), ktorý sa získal v príklade 26 ad 3), v metanole (100 ml) a mieša sa pri teplote miestnosti cez noc. Reakčný roztok sa za zníženého tlaku zahustil a zriedil vodou. K výslednému vodnému roztoku sa za miešania pridala 1N kyselina chlorovodíková (45 ml). Získané vyzrážané látky sa izolovali, premyli vodou a vysušili. Získa sa tak 2-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylová kyselina ako biely prášok v množstve 11,31 g, výťažok 90 %.

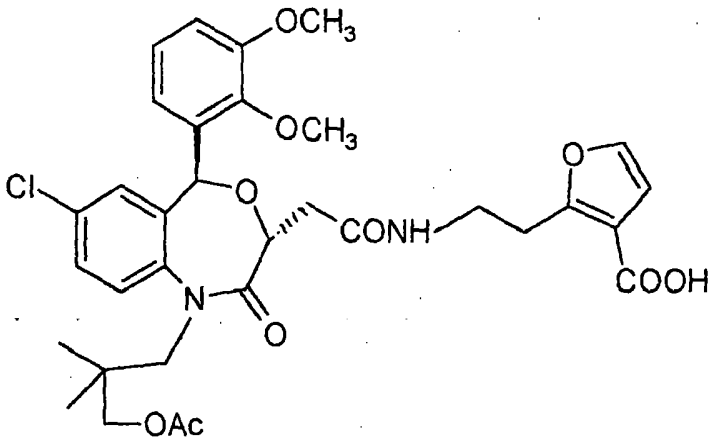
Spôsob F: Tionylchlorid (11,7 g, 98,7 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (17 g, 32,9 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a k N,N-dimetylformamidu (0,3 ml) v tetrahydrofuráne (150 ml) pri teplote miestnosti. Po 1-hodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (100 ml), ktorý sa pridal k zmesi metylesteru hydrochloridu 2-(2-aminoetyl)furán-3-karboxylovej kyseliny (8,2 g, 42,8 mmólov), ktorý sa získal v príklade 26 ad 2), trietylamínu (10,8 g, 107 mmólov) a tetrahydrofuránu (100 ml). Táto zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a zriedi sa etylacetátom (200 ml). Tento roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (2:1)]. Získa sa tak metylester 2-[2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylovej kyseliny (22,1 g, 32,9 mmólov, 100 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -174,4° (c = 0,27, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3319 (NH), 1722 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,934 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,007 (3 H, s), 2,024 (3 H, s), 2,589 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 2,803 (1 H, dd, J = 7,4, 142, Hz), 3,194 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,513 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,550 (2 H, t,

J= 6,6 Hz), 3,597 (3 H, s), 3,711 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,823 (3 H, s), 3,855 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,887 (3 H, s), 4,369 (1 H,dd, J = 5,8, 7,4 Hz), 4,513 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,237 (1 H,s), 3,27 až 6,37 (1 H, br), 6,615 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,636 (1 H, t, J = 1,8 Hz) a 6,95 až 7,36 (6 H, m). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 60,85 % C, 5,86 % H, 4,17 % N, nájdené: 60,49 % C, 5,79 % H, 3,88 % N.

Zmes vyššie získaného metylesteru 2-[2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetocy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzo-xazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylovej - kyseliny (22,1 g, 32,9 mmólov), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (70 ml) a etanolu (140 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (100 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (200 ml). Tento roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi ezanolu s vodou (1:1). Získa sa tak 2-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpro-pyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karbxylová kyselina (10,4 g, 16,9 mmólov) ako bezfarebný prášok, t. t. 126 až 129 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -190,2° (c = 0,990, metanol). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,63 (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 2,59 (1 H, dd, J = 5,3, 14,5 Hz), 2,85 (1 H, dd, J= 7,9, 14,1 Hz), 3,13 až 3,24 (3 H, m), 3,35 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,46 až 3,63 (3 H, m), 3,58 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 4,34 až 4,45 (2 H, m), 6,12 (1 H, s), 6,51 (1 H, t, J = 5,1 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (1 H, dd, J = 3,8, 6,2 Hz), 7,13 až 7,17 (2 H, m) a 7,23 až 7,33 (3 H, m). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3300 až 2500, 1659, 1481, 1283 a 1063. Pre $C_{31}H_{35}ClN_2O_9.0,5\ H_2O$ vypočítané: 59,66 % C, 5,81 % H, 4,49 % N, nájdené: 59,65 % C, 5,87 % H, 4,32 % N.

Príklad 27

2-[2-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylová kyselina

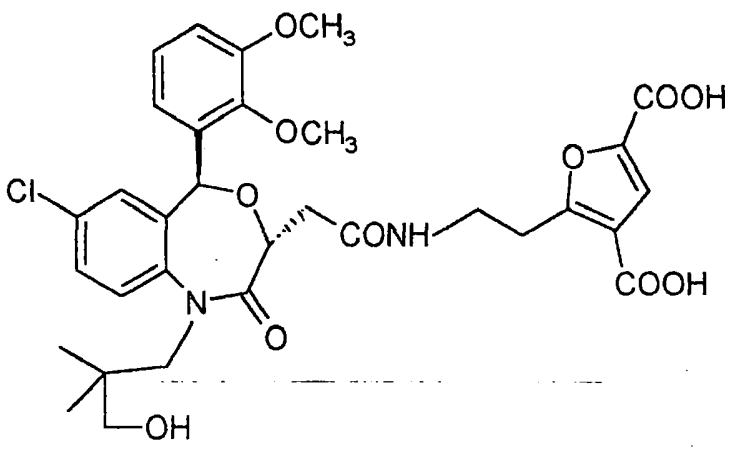


Acetylchlorid (0,31 ml, 4,34 mmólov) sa prikvapkal do roztoku 2-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylovej kyseliny (0,762 g, 1,239 mmólov), ktorá sa získala v príklade 26 ad 4), a pyridínu (0,45 ml, 5,57 mmólov) v etylacetáte (20 ml). Tento roztok ako taký sa mieša dve hodiny. Z reakčného roztoku sa oddestilovalo rozpúšťadlo. Výsledný surový produkt sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1 až etylacetátom). Získa sa tak 2-[2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylová kyselina ako bezfarebná pena v množstve 0,438 g; výťažok 54 %, $[\alpha]_D^{22}$ -179,9° (c = 0,993, metanol). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,93 (3 H, s), 2,03 (3 H, s), 2,61 (1 H, dd, J = 5,8, 14,4 Hz), 2,83 (1 H,dd, J= 7,5, 14,5 Hz), 3,13 až 3,30 (2 H, m), 3,47 až 3,85 (5 H, m), 3,60 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 4,38 (1 H,t, J = 6,6 Hz), 4,51 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,23 (1 H, s), 6,46 (1 H, brt, J= 5,5 Hz), 6,61 (1 H,s), 6,67 (1 H,d, J = 1,8 Hz), 6,97 (1 H, t, J = 4,9 Hz), 7,12 až 7,21 (2 H, m) a 7,27 až 7,37 (3 H, m). IČ spektrum ν_{max} (čistá) cm^{-1}: 3348, 2941, 1724, 1676, 1479, 1282, 1246 a 733. Pre

$C_{33}H_{37}ClN_2O_{10}.0,5\ H_2O$ vypočítané: 59,50 % C, 5,75 % H, 4,21 % N, nájdené: 59,86 % C, 5,89 % H, 4,16 % N.

Príklad 28

5-[2-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-2,4-dikarboxylová kyselina



1) Draselná soľ etylchlórformyloctovej kyseliny (91,32 g, 0,4841 mmólov) [získaná postupným pridávaním *terc*-butoxidu draselného (112 g, 1 mmól) k roztoku etylesteru kyseliny chlórmravčej (123 g, 1 mmól) a etylesteru kyseliny mravčej (74 g, 1 mmól) v diizopropylétere (500 ml) za chladenia ľadom, miešania pri teplote miestnosti cez noc, izolovania získaných zrazenín, ich premytia diizopropyléterom a vysušenia (výťažok 150 g)] sa pridá k roztoku dimetylesteru kyseliny 3-oxoglutarovej (84,30 g, 0,4841 mmólov) v pyridíne (300 ml) pri teplote miestnosti. Tento roztok sa mieša 1 deň pri 90 °C. Reakčný roztok sa zahustí, naleje sa do vody a trikrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestilovalo. Výsledný surový produkt sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 3:1 až 2:1). Získa sa tak metylester 5-etoxykarbonyl-3-metoxykarbonylfurán-2-octovej kyseliny ako žltá kvapalina v množstve 88,61 g, výťažok 68 %. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,38 (3

H, t, J= 7,1 Hz), 3,85 (3 H,s), 4,14 (2 H, s), 4,37 (2 H, q, J= 7,1 Hz) a 7,43 (1 H. s). IČ spektrum ν_{max} (čistý) cm^{-1}: 1724, 1275, 1242, 1174 a 1076

2) 1,0M roztok bóranu v tetrahydrofuráne (0,328 mólu) sa prikvapkal do roztoku metylesteru 5-etoxykarbonyl-3-metoxykarbonylfurán-2-octovej kyseliny (88,61 g, 0,3279 mólu), ktorý sa získal v príklade 28 ad 1), v tetrahydrofuráne (150 ml) pri -78 °C. Tento roztok sa mieša 8 hodín pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa z reakčného roztoku oddestilovalo, pridal sa k nemu vodný roztok chloridu amonného a trikrát sa extrahoval etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa vysušili bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 3:1 až 2:1 až 1:1). Získa sa tak etylester 5-(2-hydroxyetyl)-4-metoxykarbonylfurán-2-karboxylovej kyseliny ako žltá kvapalina v množstve 36,98 g, výťažok 47 % (výťažok surového materiálu: 24,98 g, výťažok 28 %). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,37 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 2,22 (1 H, t, J = 5,3 Hz), 3,34 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,86 (3 H,s), 3,99 (2 H, br q, J = 5,9 Hz), 4,36 (2 H, q, J= 7,1 Hz) a 7,40 (1 H, s). IČ spektrum ν_{max} (čistý) cm^{-1}: 3440, 1720, 1263, 1236, 1174 a 1076.

3) Metánsulfonylchlorid (21,0 g, 0,183 mólu) sa prikvapkal do roztoku etylesteru 5-(2-hydroxyetyl)-4-metoxykarbonylfurán-2-karboxylovej kyseliny (36,98 g, 0,1527 mólu), ktorý sa získal v príklade 28 ad 2), a trietylamínu (31,9 ml, 0,229 mólu) v dietyléteri (100 ml) za chladenia ľadom. Tento roztok sa mieša 0,5 hodiny pri teplote miestnosti. Vzniknuté zrazeniny sa odfiltrujú a premyjú etylacetátom. Rozpúšťadlo sa z izolovaného filtrátu oddestilovalo za zníženého tlaku. Výsledný zvyšok sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (300 ml), k nemu sa pridala draselná soľ ftalimidu (33,9 g, 0,183 mólov) a miešal sa pri teplote miestnosti cez noc. Do reakčného roztoku sa pridala voda a roztok sa miešal 0,5 hodiny pri teplote miestnosti. Vzniknuté zrazeniy sa izolovali filtráciou a premyli sa vodou. Získa sa tak N-[2-(5-etoxykarbonyl-3-metoxykarbonylfurán-2-yl)etyl]ftalimid ako biely prášok v množstve 44,6 g, výťažok 79 %, t. t. 122 až 123 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,31 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 3,43 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,70 (3 H, s), 4,07 (2

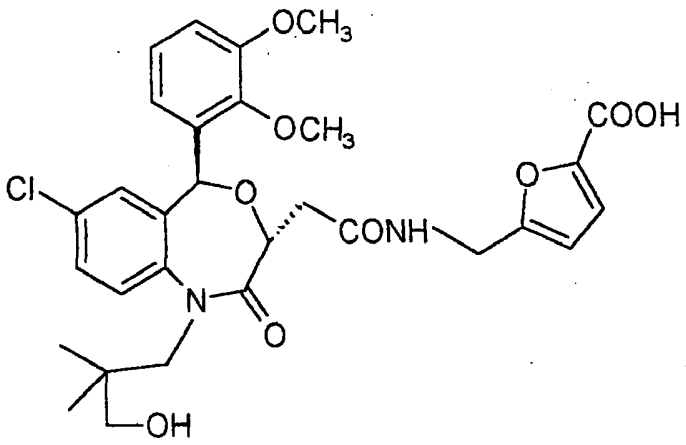
H, t, J = 6,4 Hz), 4,30 (2 H,q, J = 7,2 Hz), 7,36 (1 H, s), 7,69 až 7,76 (2 H, m) a 7,79 až 7,85 (2 H, m). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1735, 1716, 1452, 1398, 1367, 1247, 1176 a 1081.

4) Roztok N-[2-(5-etoxykarbonyl-3-metoxykarbonylfurán-2-yl)etyl]ftalimidu (0,86 g, 2,31 mmólu), ktorý sa získal v príklade 28 ad 3), a monohydrát hydrazínu (0,11 ml, 2,31 mólu) v etanole (20 ml) sa zohrieva pod spätným chladičom jednu hodinu. Rozpúšťadlo sa z reakčného roztoku oddestilovalo, výsledný vlhký prášok sa premyl etylacetátom a izolované filtráty sa zahustili. Získa sa tak surový etylester 5-(2-aminoetyl)-4-metoxykarbonylfurán-2-karboxylovej kyseliny. Dietylkyanfosfonát (0,38 ml, 2,52 mmólov) sa prikvapkal k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,004 g, 2,101 mmólov), k vyššie získanému surovému etylesteru 5-(2-aminoetyl)-4-metoxykarbonylfurán-2-karboxylovej kyseliny a trietylamínu (0,44 ml, 3,15 mmólov) v tetrahydrofuráne (20 ml) za miešania pri teplote miestnosti. Tento roztok sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. K reakčnému roztoku sa pridala voda a zmes sa dvakrát extrahovala etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa vysušili bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestilovalo. Výsledný surový produkt sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1 až 1:3). Získa sa tak 2-etylester 4-metylester 5-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-2,4-dikarboxylovej kyseliny ako bezfarebná pena v množstve 0,832 g, výťažok 57 %, $[\alpha]_D^{22}$ -153° (c = 1,002, metanol). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,62 (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 1,38 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,77 (1 H, brs), 2,59 (1 H, dd, J = 5,4, 14,6 Hz), 2,83 (1 H, dd, J = 8,1, 14,7 Hz), 3,13 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,23 až 3,38 (3 H, m), 3,52 až 3,65 (3 H, m), 3,60 (3 H,s), 3,87 (3 H,s), 3,89 (3 H, s), 4,29 až 4,41 (4 H, m), 6,13 (1 H, s), 6,37 (1 H, brt, J = 5,1 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,98 (1 H,dd, J = 2,8, 7,2 Hz), 7,12 až 7,19 (2 H, m) a 7,34 až 7,41 (3 H, m). IČ spektrum ν_{max} (čistý) cm^{-1}: 3375, 2954, 1718, 1655, 1479, 1279, 1234, 1171, 1070 a 731.

5) 1N Vodný roztok hydroxidu sodného (4 ml) sa pridá k roztoku 2-etylesteru 4-metylesteru 5-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]-furán-2,4-dikarboxylovej kyseliny (0,616 g, 0,879 mmólov), ktorý sa získal v príklade 28 ad 4), v metanole (20 ml). Tento roztok sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Reakčný roztok sa zahustil za zníženého tlaku, zriedil vodou a k výslednému vodnému roztoku sa za miešania prikvapkala 1N kyselina chlorovodíková (6 ml). Vzniknuté zrazeniny sa izolovali, premyli vodou a vysušili. Získa sa tak 5-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-2,4-dikarboxylová kyselina ako biely prášok v množstve 0,417 g, výťažok 72 %, t. t. 155 až 157 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -171,3° (c = 1,006, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 0,83 (3 H, s), 0,93 (3 H, s), 2,65 (1 H, dd, J = 6,9, 14,9 Hz), 2,74 (1 H, dd, J = 6,6, 15,0 Hz), 3,19 (1 H, dd, J = 11,4 Hz), 3,26 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,42 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,54 (2 H,t, J = 6,6 Hz), 3,57 (3 H, s), 3,65 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,88 (3 H, s), 4,35 (1 H, t, J = 6,7 Hz), 4,40 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,15 (1 H, s), 6,51 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,07 až 7,25 (3 H, m), 7,35 (1 H, s), 7,45 (1 H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz) a 7,59 (1 H, d, J = 8,8 Hz).IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3300 až 2500, 1715, 1655, 1481, 1283, 1173, 1065 a 768. Pre $C_{32}H_{35}ClN_2O_{11}.0,5\ H_2O$ vypočítané: 57,53 % C, 5,43 % H, 4,19 % N, nájdené: 57,70 % C, 5,52 % H, 4,07 % N.

Príklad 29

5-[[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]metyl]furán-2-karboxylová kyselina



1) Etylester 5-(chlórmetyl)furán-2-karboxylovej kyseliny (5,240 g, 27,78 mmólov) a ftalimid draselný (5,40 g, 29,2 mmólov) sa miešali v N,N-dimetylformamide (30 ml) 0,5 hodiny pri 65 °C. Do reakčného roztoku sa naliala voda a zmes sa miešala 0,5 hodiny pri teplote miestnosti. Vzniknuté zrazeniny sa izolovali filtráciou, premyli vodou a vysušili. Získa sa tak N-[[5-(etoxykarbonyl)furán-2-yl]metyl]ftalimid ako svetlohnedý prášok v množstve 7,766 g, výťažok 93 %, t. t. 108 až 109 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,35 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,33 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 4,93 (2 H, s), 6,41 (1 H, d, J = 3,8 Hz), 7,09 (1 H, d, J= 3,6 Hz), 7,72 až 7,79 (2 H, m) a 7,84 až 7,91 (2 H, m). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1715, 1406, 1393, 1296, 1148, 947 a 735. Pre $C_{16}H_{13}NO_5$ vypočítané: 64,21 % C, 4,38 % H, 4,68 % N, nájdené: 64,05 % C, 4,33 % H, 4,93 % N.

2) Roztok N-[[5-(etoxykarbonyl)furán-2-yl]metyl]ftalimidu (0,70 g, 2,34 mmólov), ktorý sa získal v príklade 29 ad 1), a monohydrát hydrazínu (0,11 ml, 2,34 mmólov) v etanole (20 ml) sa zohrieva jednu hodinu pod spätným chladičom. Rozpúšťadlo sa z reakčného roztoku oddestilovalo, výsledný vlhký prášok sa premyl etylacetátom a izolované filtráty sa zahustili. Získa sa tak etylester 5-(ami-

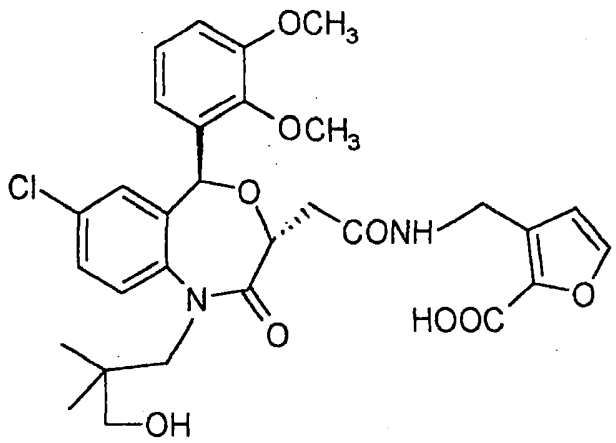
nometyl)furán-2-karboxylovej kyseliny. Dietylkyanfosfonát (0,39 ml, 2,55 mmólov) sa prikvapkal k (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxy-propyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseline (1,015 g, 2,124 mmólov), surovému etylesteru 5-(aminometyl)furán-2-karboxylovej kyseliny, ktorý sa získal vyššie, a trietylamínu (0,44 ml. 3,19 mmólov) v tetrahydrofuráne (20 ml) za miešania pri teplote miestnosti. Tento roztok sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa nalial do vody a potom sa dvakrát extrahoval etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa vysušili bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestilovalo. Výsledný surový produkt sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 1:1, potom 1:3). Získa sa tak etylester 5-[[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]metyl]furán-2-karboxylovej kyseliny ako biely prášok v množstve 1,238 g, výťažok 93 %. Rekryštalizácia zo zmesi etylacetátu s dietyléterom poskytla biele kryštály, t. t. 162 až 164 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -218,1° (c = 1,006, metanol). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,64 (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 1,37 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,69 (1 H, dd, J = 5,6, 14,4 Hz), 2,90 (1 H,dd, J = 7,5, 14,5 Hz), 3,14 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,38 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,60 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,60 (3 H, s), 3,89 (3 H, s), 4,35 (2 H, q, J = 7,3 Hz), 4,42 až 4,50 (4 H, m), 6,15 (1 H,s), 6,35 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 6,37 (1 H, t, J= 5,4 Hz), 6,60 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 2,2, 7,4 Hz), 7,08 až 7,21 (3 H, m) a 7,31 až 7,40 (2 H, m). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3322, 2978 až 2878, 1725, 1676, 1645, 1483, 1294, 1138, 1067 a 766. Pre $C_{32}H_{37}ClN_2O_9$ vypočítané: 61,09 % C, 5,93 % H, 4,45 % N, nájdené: 61,07 % C, 5,87 % H, 4,38 % N.

3) 1N vodný roztok hydroxidu sodného (2 ml) sa pridá k roztoku etylesteru 5-[[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]metyl]furán-2-karboxylovej kyseliny (0,754 g, 1,199 mmólov), ktorý sa získal v príklade 29 ad 2), v zmesi metanolu (10 ml) s tetrahydrofuránom (10 ml). Tento roztok sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa za zníženého tlaku zahustil, zriedil vodou a k výslednému vodnému roztoku sa za miešania prikvapkala 1N kyselina

chlorovodíková (3 ml). Vzniknuté zrazeniny sa izolovali, premyli vodou a vysušili. Získa sa tak 5-[[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]metyl]furán-2-karboxylová kyselina ako biely prášok v množstve 0,471 g, výťažok 65 %, t. t. 128 až 131°C, $[\alpha]_D^{22}$ -219,3° (c = 0,990, metanol). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:0,64 (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 2,71 (1 H, dd, J = 5,4, 14,6 Hz), 2,92 (1 H, dd, J = 8,1, 14,7 Hz), 3,18 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 3,38 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,60 (3 H, s), 3,60 (1 H,d, J = 12,4 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,39 až 4,49 (4 H, m), 6,13 (1 H, s), 6,38 (1 H, d, J = 3,4 Hz), 6,61 (1 H, s), 6,64 (1 H, t, J = 5,6 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 2,4, 7,6 Hz), 7,10 až 7,20 (3 H, m) a 7,34 (2 H, s). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3310, 2940, 2650 až 2500, 1717, 1655, 1526, 1481, 1283, 1065 a 768. Pre $C_{30}H_{33}ClN_2O_9.0,5\ H_2O$ vypočítané: 59,06 % C, 5,62 % H, 4,59 % N, nájdené: 59,29 % C, 5,32 % H, 4,59 % N.

Príklad 30

3-[[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]metyl]furán-2-karboxylová kyselina



1) 1,6M roztok butyllítia v hexáne (100 ml, 160 mmólov) sa prikvapkal k roztoku furán-3-metanolu (7,840 g, 79,92 mmólov) v tetrahydrofuráne (100 ml) pri -78 °C pod prúdom dusíka. Tento roztok sa mieša 1 hodinu za chladenia ľadom.

Výsledný roztok sa ochladí na -78 °C, pridá sa k nemu 10 g rozdrveného suchého ľadu a teplota sa postupne zvyšuje z -78 °C na teplotu miestnosti za miešania reakčného roztoku. Rozpúšťadlo sa z reakčného roztoku oddestilovalo, k výslednému zvyšku sa pridal asi 10% roztok kyseliny chlorovodíkovej v metanole (200 ml) a výsledná zmes sa varila cez noc pod spätným chladičom. Rozpúšťadlo sa z reakčného roztoku za zníženého tlaku oddestilovalo a výsledný surový produkt sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 3:1, potom 1:1). Získa sa tak metylester 3-(hydroxymetyl)furán-2-karboxylovej kyseliny ako hnedá kvapalina v množstve 10,14 g, výťažok 81 %. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:3,95 (3 H, s), 4,79 (2 H,s), 6,55 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 7,49 (1 H, d, J = 1,6 Hz). IČ spektrum ν_{max} (čistá) cm^{-1}: 3411, 1713, 1443, 1308, 1200 a 1014.

2) Chlorid metánsulfónovej kyseliny (5,53 ml, 71,4 mmólov) sa prikvapkal do roztoku metylesteru 3-(hydroxymetyl)furán-2-karboxylovej kyseliny (10,14 g, 64,94 mmólov), ktorý sa získal v príklade 30 ad 1), a trietylamínu (13,6 ml, 97,4 mmólov) v etylacetáte (100 ml) za chladenia ľadom. Tento roztok sa mieša 0,5 hodiny pri teplote miestnosti. Vzniknuté zrazeniny sa odfiltrujú a premyjú sa etylacetátom. Rozpúšťadlo sa zo spojených filtrátov oddestilovalo za zníženého tlaku. Výsledný zvyšok sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (80 ml), pridá sa draselná soľ ftalimidu (33,9 g, 0,183 mmólov) a zmes sa mieša 4 hodiny pri 60 °C. Do reakčného roztoku sa naleje voda a získaná zmes sa mieša 0,5 hodiny pri teplote miestnosti. Vzniknuté zrazeniny sa odfiltrujú, izolujú, premyjú vodou a vysušia. Získa sa tak N-[[2-(metoxykarbonyl)furán-3-yl]metyl]ftalimid ako svetlohnedý prášok v množstve 13,18 g, výťažok 71 %, t. t. 140 až 143 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,97 (3 H, s), 5,15 (2 H, s), 6,44 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,70 až 7,81 (2 H, m) a 7,84 až 7,91 (2 H, m). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1726, 1709, 1412, 1394, 1348, 1316, 1296, 1082, 947, 814, 731 a 714.

3) Roztok N-[[2-(metoxykarbonyl)furán-3-metyl]ftalimidu (0,77 g, 2,68 mmólov), ktorý sa získal v príklade 30 ad 2), a monohydrátu hydrazínu (0,13ml,

2,68 mmólov) v etanole (20 ml) sa zohrieva pod spätným chladičom 1 hodinu. Rozpúšťadlo sa z reakčného roztoku oddestilovalo, výsledný vlhký prášok sa premyl etylacetátom a spojené filtráty sa zahustili. Získa sa tak metylester 3-(aminometyl)furán-2-karboxylovej kyseliny.

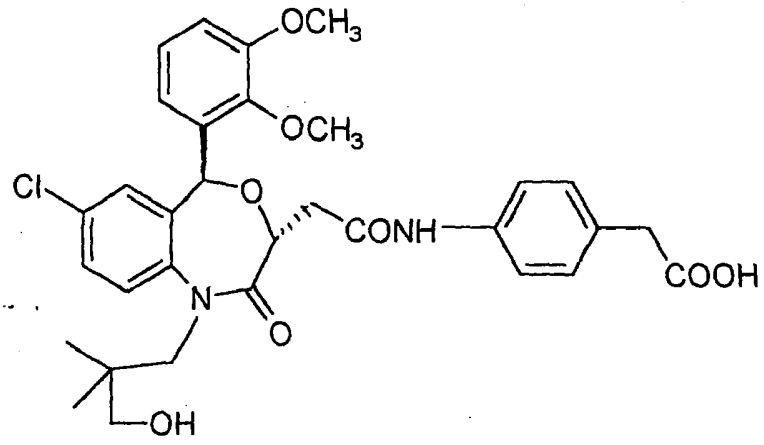
Dietylkyanfosfonát (0,44 ml, 2,93 mmólov) sa prikvapkal do (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,166 g, 2,440 mmólov), surového vyššie uvedeného metylesteru 3-(aminometyl)furán-2-karboxylovej kyseliny a trietylamínu (0,51 ml, 3,66 mmólov) v tetrahydrofuráne (20 ml) pri teplote miestnosti za miešania. Tento roztok sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Reakčný roztok sa nalial do vody a dvakrát sa extrahoval etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa vysušili bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo. Výsledný surový produkt sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elučné činidlo: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 1:1, potom 1:3). Získa sa tak surový metylester 3-[[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]metyl]furán-2-karboxylovej kyseliny.

1N Vodný roztok hydroxidu sodného (2 ml) sa pridá k roztoku zlúčeniny, ktorá sa pripravila vyššie, v metanole (20 ml). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti cez noc. Reakčný roztok sa za zníženého tlaku zahustil, zriedil vodou a k výslednému roztoku sa za miešania prikvapkala 1N kyselina chlorovodíková (3 ml).Výsledné zrazeniny sa izolovali, premyli vodou a vysušili. Získa sa tak 3-[[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetyl-3-hydroxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]metyl]furán-2-karboxylová kyselina ako biely prášok v množstve 0,531 g, výťažok 36 %, t. t. 125 až 128 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -208,7° (c = 1,004, metanol). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,63 (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 2,68 (1 H, dd, J = 5,5, 14,3 Hz), 2,88 (1 H, dd, J = 7,4, 14,2 Hz), 3,19 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,37 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,58 (3 H, s), 3,66 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,88 (3 H, s), 4,35 až 4,45 (2 H, m), 4,53 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 6,10 (1 H, s), 6,55 (1 H,d, J = 1,8 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,92 až 6,99 (2 H, m), 7,04 až

7,19 (2 H, m), 7,33 až 7,39 (2 H, m) a 7,48 (1 H, d, J = 1,8 Hz). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3300 až 2500, 1655, 1481, 1283 a 1067. Pre $C_{30}H_{33}ClN_2O_9.0,5\ H_2O$ vypočítané: 59,06 % C, 5,62 % H, 4,59 % N, nájdené: 58,77 % C, 5,54 % H, 4,43 % N.

Príklad 31

4-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyloctová kyselina



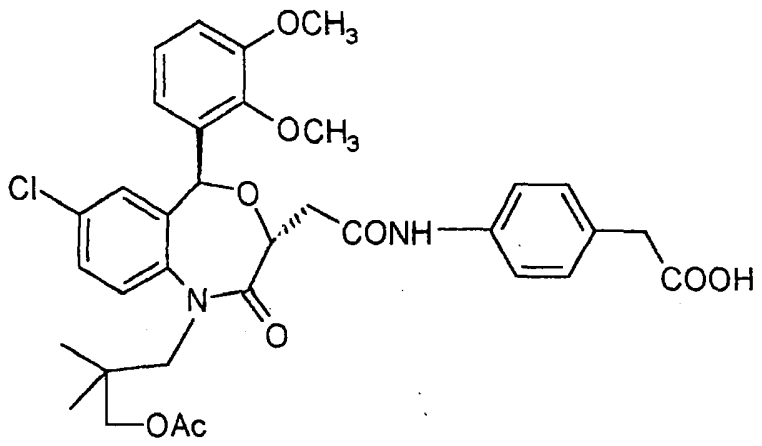
1) Tionylchlorid (0,67 g, 5,61 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa táto zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3 ml). Tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu metylesteru 4-aminofenyloctovej kyseliny (0,46 g, 2,30 mmólov), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (5 ml). Táto zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. K tejto zmesi sa pridala voda a zmes sa extahuje etylacetátom (50 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagéu [zmesou etylacetátu s hexánom (1:1)]. Získa sa tak metylester 4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-

5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-aminofenyloctovej kyseliny (1,21 g, 1,81 mmólov, 94 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -130,8° (c = 0,38, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1738 a 1680 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (3 H, s), 1,018 (3 H, s), 2,024 (3 H, s), 2,811 (1 H, dd, J = 5,4, 14,0 Hz), 2,997 (1 H, dd, J = 7,4, 14,0 Hz), 3,531 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,588 (2 H,s), 3,616 (3 H, s), 3,683 (3 H, s), 3,624 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,873 (1 H, dd, J = 11,8 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,401 (1 H, dd, J= 5,4, 7,4 Hz), 4,553 (1 H, d, J= 14,2 Hz), 6,292 (1 H, s), 6,639 (1 H, d, J= 1,8 Hz), 6,97 až 7,48 (9 H, m) a 7,880 (1 H, br). Pre $C_{35}H_{39}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,01 % C, 5,89 % H, 4,20 % N. nájdené: 62,66 % C, 6,04 % H, 4,25 % N.

2) Zmes metylesteru 4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-fenyloctovej kyseliny (1,0 g, 1,50 mmólov), ktorý sa získal v príklade 31 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (4,0 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša jednu hodinu pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml) a extrahuje sa dvakrát etylacetátom (po 50 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyloctová kyselina (0,74 g, 1,21 mmólov, 81 %) ako bezfarebné ihličky, t. t. 142 až 144 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -132,8° (c = 0,25, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH), 1714 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,645 (3 H, s), 1,040 (3 H, s), 2,820 (1 H, dd, J = 6,0, 14,4 Hz), 3,016 (1 H, dd, J= 7,2, 14,4 Hz), 3,171 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,370 (1 H, d, J= 14,0 Hz), 3,607 (5 H, s), 3,614 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,889 (3 H, s), 4,40 až 4,49 (2 H, m), 3,176 (1 H, s), 6,615 (1 H,d, J = 2,2 Hz), 6,96 až 7,47 (9 H, m) a 7,931 (1 H, br). Pre $C_{32}H_{35}N_2O_8Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,89 % C, 5,85 % H, 4,52 % N, nájdené: 62,00 % C, 6,25 % H, 4,13 % N.

Príklad 32

4-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyloctová kyseiina

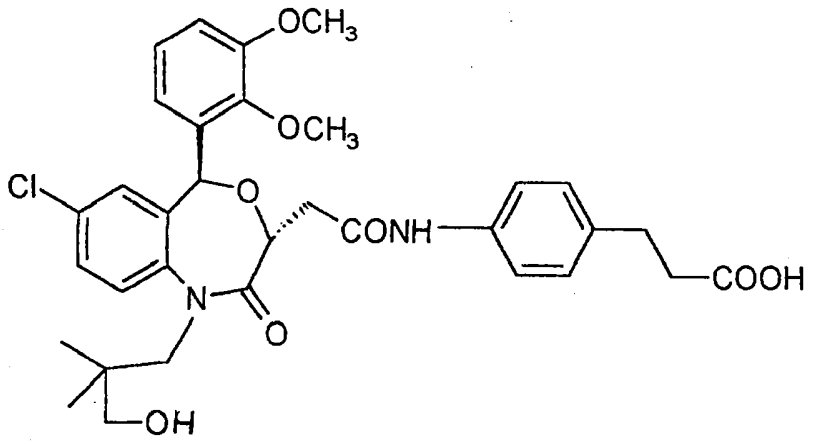


Acetylchlorid (90 mg, 1,15 mmólov) sa pridal k zmesi 4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyloctovej kyseliny (0,2 g, 0,327 mmólov), ktorá sa získala v príklade 31 ad 2), pyridínu (0,12 g, 1,47 mmólov) a etylacetátu (5 ml). Po 1,5 hodine miešania pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (5 ml) a zmes sa miešala cez noc. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s metanolom (10:1)]. Získa sa tak 4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl-octová kyselina (73 mg, 0,112 mmólov, 34 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -136,4° (c = 0,14, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,941 (3 H, s), 1,002 (3 H, s), 2,002 (3 H, s), 2,813 (1 H, dd, J = 4,0, 14,0 Hz), 3,040 (1 H, dd, J = 7,8, 14,0 Hz), 3,524 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,560 (2 H, s), 3,610 (3 H, s), 3,729 (1 H, d, J = 10,6 Hz), 3,857 (1 H,d, J = 10,6 Hz), 3,888 (3 H, s), 4,430 (1 H, dd, J = 4,0, 7,8 Hz), 4,530 (1 H,d, J = 13,8 Hz), 6,286 (1 H, s), 6,645 (1 H, d, J =

2,0 Hz), 6,96 až 7,43 (9 H, m) a 8,222 (1 H, br). Pre $C_{34}H_{37}N_2O_9Cl.H_2O$ vypočítané: 60,85 % C, 5,86 % H, 4,17 % N, nájdené: 61,14 % C, 5,81 % H, 4,35 % N.

Príklad 33

3-[4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina



1) Karbonyldiimidazol (12,9 g, 79,9 mmólov) sa pridal k suspenzii 4-acetylaminobenzoovej kyseliny (13 g, 72,6 mmólov) v tetrahydrofuráne (100 ml) pri teplote miestnosti. Po 6 hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala horečnatá soľ monoetylesteru malónovej kyseliny (12,5 g, 43,6 mmólov). Reakčná zmes sa miešala 2 hodiny pri 60 °C. Získaná zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa dvakrát vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-(4-acetylaminofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (14,77 g, 59,3 mmólov, 82 %) ako bezfarebné doštičky, t. t. 93 až 94 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3483 (NH), 1743, 1714 a 1674 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,260 (9/10 ´ 3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,333 (1/10 ´ 3H, t, J = 7,4 Hz), 2,214

(3 H, s), 3,962 (9/10 ´ 2 H, s), 4,127 (1/10 ´ 2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,214 (9/10 ´ 2 H, q, J = 7,4 Hz), 5,617 (1/10 ´ 1 H, s), 7,632 (2 H, d,J = 8,8 Hz), 7,740 (1/10 ´ 2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,78 až 7,84 (1 H, br) a 7,905 (9/10 ´ 2 H, d, J= 8,8 Hz). Pre $C_{13}H_{15}NO_4.0,3\ H_2O$ vypočítané: 61,31 % C, 6,17 % H, 5,50 % N, nájdené: 61,49 % C, 6,10 % H, 5,55 % N.

2) Tetrahydridoboritan sodný (2,9 g, 77,1 mmólov) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(4-acetylaminofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (14,7 g, 59,3 mmólov), ktorý sa získal v príklade 33 ad 1), v metanole (150 ml) pri 0 °C. Po 10 minútovom miešaní pri 0 °C sa reakcia zastaví pridaním 5% $KHSO_4$ a rozpúšťadlo sa oddestilovalo. Zvyšok sa trikrát extrahuje zmesou etylacetátu s tetrahydrofuránom (1:1, 100 ml) a premyje sa vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným, chromatografoval sa na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (2:1)] a rekryštalizoval sa zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak etylester 3-(4-acetylaminofenyl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny (11,2 g, 44,4 mmólov, 75 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 102 až 103 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH a NH), 1722 a 1668 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,266 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,162 (3 H, s), 2,62 až 2,80 (2 H, m), 4,181 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,093 (1 H, dd, J = 5,2, 7,8 Hz), 7,312 (2 H, d, J= 8,4 Hz), 7,393 (1 H, br) a 7,466 (2 H, d, J= 8,4 Hz). Pre $C_{13}H_{17}NO_4$ vypočítané: 62,14 % C, 6,82 % H, 5,57 % N, nájdené: 62,20 % C, 6,77 % H, 5,66 % N.

3) Zmes etylesteru 3-(4-acetylaminofenyl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny (11,2 g, 44,6 mmólov), ktorý sa získal v príklade 33 ad 2), trietylamínu (5,4 g, 53,6 mmólov), metánsulfonylchloridu (5,6 g, 49,1 mmólov) a etylacetátu (100 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. K tomuto roztoku sa pridal 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (7,5 g, 49,1 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri 0 °C. Táto zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení síranom sodným sa zmes za zníženého tlaku

zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)] a rekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak etylester 3-(4-acetylaminofenyl)-2-propénovej kyseliny (8,0 g, 34,3 mmólov, 77 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 126 až 127 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3308 (NH), 1793, 1674 (C=O) a 1633 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,335 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,196 (3 H, s), 4,261 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,362 (1 H, d, J= 16,2 Hz), 7,474 (2 H, d, J= 8,4 Hz), 7,556 (2 H, d, J = 8,4 Hz) a 7,631 (1 H, d, J = 16,2 Hz). Pre $C_{13}H_{15}NO_3$ vypočítané: 66,94 % C, 6,48 % H, 6,00 % N, nájdené: 66,97 % C, 6,36 % H, 6,16 % N.

4) 10% paládium na uhlí (0,7 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(4-acetylaminofenyl)-2-propénovej kyseliny (7,8 g, 33,4 mmólov), ktorý sa získal v príklade 33 ad 3), v etanole (100 ml). Pri teplote miestnosti a normálneho tlaku sa uskutoční katalytická redukcia. Katalyzátor sa odstráni odfiltrovaním a filtrát sa zahustil za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:10). Získa sa tak etylester 3-(4-acetylaminofenyl)-propiónovej kyseliny (8,3 g, 35,3 mmólov, 100 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 52 až 53 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3308 (NH), 1732 a 1666 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,233 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,156 (3 H, s), 2,588 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,910 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 4,121 (2 H,q, J = 7,4 Hz), 7,146 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 až 7,46 (1 H, br) a 7,408 (2 H, d, J = 8,4 Hz). Pre $C_{13}H_{17}NO_3$ vypočítané: 66,36 % C, 7,28 % H, 5,95 % N, nájdené: 66,28 % C, 7,31 % H, 5,99 % N.

5) Zmes etylesteru 3-(4-acetylaminofenyl)propiónovej kyseliny (8,0 g, 34,0 mmólov), ktorý sa získal v príklade 33 ad 4), koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (30 ml) a etanolu (30 ml) sa 2 hodiny zohrieva pod spätným chladičom. Reakčný roztok sa zahustí a zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(4-aminofenyl)propiónovej kyseliny (4,0 g, 17,4 mmólov, 51 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 143 až 153 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1726 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 0,823 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,389 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,653 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,753 (2 H, q, J = 7,2 Hz),

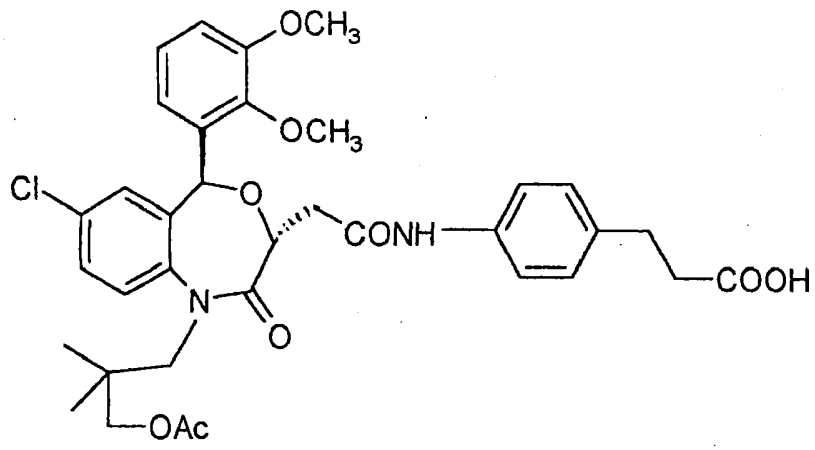
6,988 (2 H, d, J = 8,8 Hz) a 7,069 (2 H, d, J = 8,8 Hz). Pre $C_{11}H_{16}NO_2Cl$ vypočítané: 57,52 % C, 7,02 % H, 6,10 % N, nájdené: 57,43 % C, 6,75 % H, 6,19 % N.

6) Tionylchlorid (0,34 g, 2,81 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,5 g, 0,962 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,002 ml) v tetrahydrofuráne (5 ml) pri teplote miestnosti. Po 1-hodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3 ml) a tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu etylesteru 3-(4-aminofenyl)propiónovej kyseliny (0,24 g, 1,06 mmólov), ktorý sa získal v príklade 33 ad 5), trietylamínu (0,24 g, 2,41 mmólov) a tetrahydrofuránu (3 ml). Táto zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, pridá sa voda a tetrahydrofurán sa oddestiluje. Zvyšok sa zriedil etylacetátom (50 ml). Tento roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (3:4)]. Získa sa tak etylester 3-[4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónovej kyseliny (0,51 g, 0,734 mmólov, 76 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -128,5° (c = 0,20, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3327 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (3 H, s), 1,018 (3 H, s), 1,238 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,022 (3 H, s), 2,584 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,807 (1 H, dd, J = 5,2, 13,8 Hz), 2,912 (2 H,t, J = 7,2 Hz), 2,988 (1 H, dd, J = 7,2, 13,8 Hz), 3,530 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,616 (3 H, s), 3,727 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,872 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,123 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,405 (1 H, dd, J = 5,2, 7,2 Hz), 4,555 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,295 (1 H, s), 6,645 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 až 7,43 (9 H, m) a 7,823 (1 H, s). Pre $C_{37}H_{43}N_2O_9Cl.0,3\ H_2O$ vypočítané: 63,43 % C, 6,27 % H, 4,00 % N, nájdené: 63,39 % C, 6,09 % H, 3,95 % N.

7) Zmes etylesteru 3-[4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-fenyl]propiónovej kyseliny (0,4 g, 0,575 mmólov), ktorý sa získal v príklade 33 ad 6), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (1,5 ml) a etanolu (5 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedil vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahoval etylacetátom (2-krát 50 ml). Výsledný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: etylacetát) a rekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak 3-[4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina (0,16 g, 0,256 mmólov, 45 %) ako bezfarebná hranolky, t. t. 144 až 146 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -124,5° (c = 0,16, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH, NH), 1724, 1689 a 1655 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,647 (3 H, s), 1,039 (3 H, s), 2,643 (2 H, t, J= 7,4 Hz), 2,824 (1 H, dd, J = 5,8, 14,4 Hz), 2,918 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,009 (1 H, dd, J = 7,4, 14,4 Hz), 3,167 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,369 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,607 (3 H, s), 3,614 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,40 až 4,49 (2 H, m), 6,184 (1 H, s), 6,612 (1 H, s), 6,96 až 7,44 (9 H, m) a 7,907 (1 H, s). Pre $C_{33}H_{37}N_2O_8Cl.1,5\ H_2O$ vypočítané: 60,78 % C, 6,18 % H, 4,30 % N, nájdené: 60,65 % C, 6,02 % H, 4,18 % N.

Príklad 34

3-[4-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina

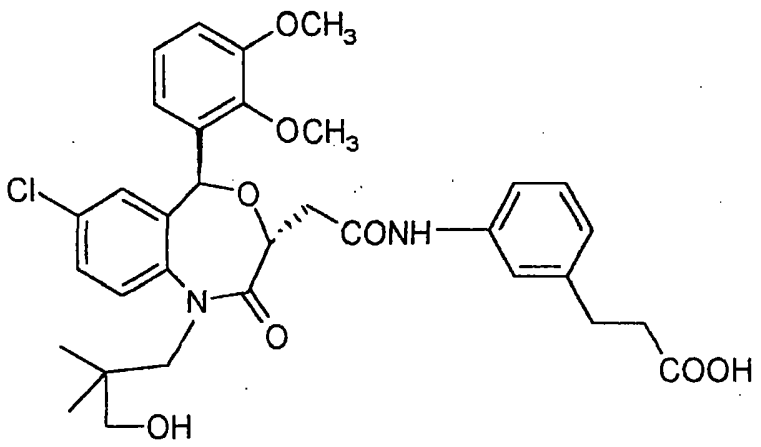


Acetylchlorid (2,0 g, 25,2 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónovej kyseliny (4,5 g, 7,20 mmólov), ktorá sa získala v príklade 33 ad 7), pyridínu (2,6 g, 32,4 mmólov) a etylacetátu (50 ml). Po 3-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (40 ml) a výsledná zmes sa ďalej miešala cez noc. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s acetónom a etylacetátom (3:,5:1,1)]. Získa sa tak 3-[4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina (3,2 g, 4,68 mmólov, 65 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -127,7° (c = 0,25, metanol). IČspektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3323 (br, NH), 3600 až 2400 (široký pás, COOH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,936 (3 H, s), 0,991 (3 H, s), 1,998 (3 H, s), 2,643 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,813 (1 H, dd, J = 5,4, 14,0 Hz), 2,914

(2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,034 (1 H, dd, J = 7,4, 14,0 Hz), 3,510 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,608 (3 H, s), 3,709 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,844 (1 H,d, J = 10,8 Hz), 3,887 (3 H, s), 4,438 (1 H, dd, J = 5,4, 7,4 Hz), 4,522 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,282 (1 H, s), 6,642 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,96 až 7,52 (9 H, m) a 8,193 (1 H, br).

Príklad 35

3-[3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina



1) Spôsob A: 10% paládium na uhlí (0,5 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (10 g, 45,2 mmólov) v etanole (200 ml). Táto zmes sa katalyticky redukuje za normálneho tlaku 12 hodín pri teplote miestnosti pod atmosférou plynného vodíka. Katalyzátor sa odstráni odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (10 ml) a k nemu sa pridal 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (15 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(3-aminofenyl)propiónovej kyseliny (10,4 g, 45,3 mmólov, 100 %) ako bezfarebné hranolky.

Spôsob B: 10% paládium na uhlí (2,5 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (25 g, 0,113 mmólov) v etanole (500 ml) a k tomuto roztoku sa prikvapká kyselina mravčia (29 g, 0,622 mmólov). Po 6-

hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa katalyzátor odstránil odfiltrovaním a k filtrátu sa pridal 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (30 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(3-aminofenyl)propiónovej kyseliny (24 g, 0,104 mmólov, 92 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 124 až 131 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1726 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 1,075 (3 H, t, J= 7,4 Hz), 2,643 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,906 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 4,002 (2 H, q, J = 7,4 Hz) a 7,16 až 7,43 (4 H, m).

2) Tionylchlorid (0,67 g, 5,61 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Po 1-hodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu etylesteru 3-(3-aminofenyl)propiónovej kyseliny (0,48 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 35 ad 1), trietylamínu (0,24 g, 2,41 mmólov) a tetrahydrofuránu (5 ml). Táto zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, pridá sa voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedil etylacetátom (50 ml).Tento roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-fenyl]propiónovej kyseliny (1,2 g, 1,73 mmólov, 90 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -123,1° (c = 0,23, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3314 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,958 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,236 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,024 (3 H, s), 2,603 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,811 (1 H, dd, J = 6,2, 14,4 Hz), 2,927 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,996 (1 H, dd, J = 7,4, 14,4 Hz), 3,538 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,732 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,873 (1 H, J = 11,4 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,128 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,410 (1 H, dd, J = 6,2, 7,4

Hz), 4,564 (1 H, d,J = 14,2 Hz), 6,301 (1 H, s), 6,644 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,93 až 7,39 (9 H, m) a 7,810 (1 H, br). Pre $C_{37}H_{43}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,92 % C, 6,23 % H, 4,03 % N, nájdené: 63,57 % C, 6,52 % H, 3,82 % N.

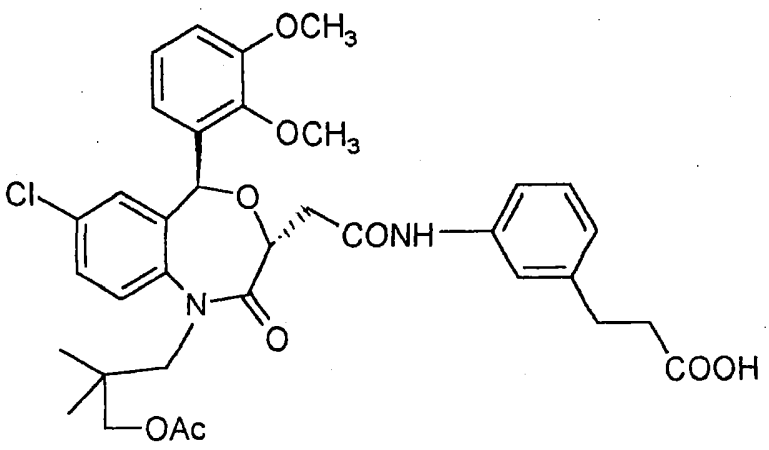
3) Spôsob C: Zmes etylesteru 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónovej kyseliny (1,1 g, 1,58 mmólov), ktorý sa získal v príklade 35 ad 2), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (4 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri teplote 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Extrakty sa spoja, premyjú sa nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustia. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina (1,0 g, 1,66 mmólov, 100 %) ako bezfarebné ihličky.

Spôsob D: Trietylamín (2,0 g, 19,6 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (10 g, 19,2 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v acetonitrile (60 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa ochladila ľadom. V priebehu 10 minút pod prúdom dusíka sa prikvapkal pivaloylchlorid (2,5 g, 21,1 mmólov) a zmes sa miešala 30 minút za chladenia ľadom. Pridá sa hydrochlorid etylesteru 3-(3-aminofenyl)propiónovej kyseliny (5,7 g, 24,8 mmólov), ktorý sa získal v príklade 35 ad 1), a prikvapká sa trietylamín (4,3 g, 42,2 mmólov). Teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti, zmes sa mieša jednu hodinu, potom ďalšie 3 hodiny pri 60 °C. Pridá sa 1N kyselina chlorovodíková (10 ml), potom sa pridá voda a výsledná zmes sa trikrát extrahuje etylacetátom (100 ml). Celá organická vrstva sa premyla nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa rozpustil v etanole (80 ml). K roztoku sa pridal 1N vodný roztok hydroxidu sodného (40 ml). Získaný roztok sa mieša 30 minút pri 60 °C, zriedi sa vodou (50 ml) a po okyslení sa

dvakrát extrahuje etylacetátom (80 ml). Extrakty sa spojili, premyli nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušili síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustili. Zvyšok sa kryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1) a vyčistil prekryštalizovaním zo zmesi etanolu s vodou (1:1). Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina (8,5 g, 13,6 mmólov, 71 %) ako bezfarebné ihličky, t. t. 141 až 144 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -153,2° (c = 0,48, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1714 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,654 (3 H, s), 1,048 (3 H, s), 2,647 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,826 (1 H, dd, J = 5,0, 14,6 Hz), 2,931 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,007 (1 H, dd, J = 7,6, 14,6 Hz), 3,186 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,387 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,624 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,40 až 4,51 (2 H, m), 6,183 (1 H, s), 6,624 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,93 až 7,38 (9 H, m) a 7,945 (1 H, br). Pre $C_{33}H_{37}N_2O_8Cl$ vypočítané: 63,41 % C, 5,97 % H, 4,48 % N, nájdené: 63,18 % C, 6,11 % H, 4,36 % N.

Príklad 36

3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina

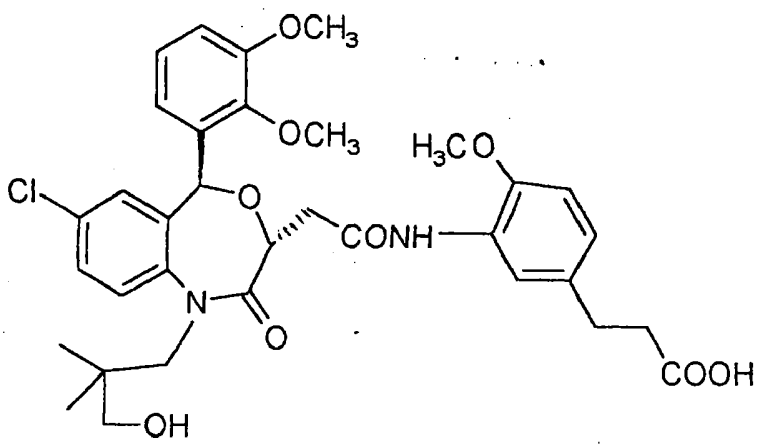


Acetylchlorid (0,22 g, 2,80 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-

4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónovej kyseliny (0,5 g, 0,800 mmólov), ktorá sa získala v príklade 35 ad 3), pyridínu (0,28 g, 3,60 mmólov) a etylacetátu (5 ml). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml) a zmes sa ďalej miešala 3 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina (0,41 g, 0,615 mmólov, 77 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -127,9° (c = 0,15, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH, NH), 1732 a 1668 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,948 (3 H, s), 1,012 (3 H, s), 2,011 (3 H, s), 2,644 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,821 (1 H, dd, J = 5,4, 13,8 Hz), 2,919 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 3,027 (1 H, dd, J = 8,0, 13,8 Hz), 3,534 (1 H, d, J= 14,2 Hz), 3,615 (3 H, s), 3,735 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,870 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,430 (1 H, dd, J = 5,4, 8,0 Hz), 4,550 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,295 (1 H, s), 6,647 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,92 až 7,37 (9 H, m) a 8,099 (1 H, br). Pre $C_{35}H_{39}N_2O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 62,17 % C, 5,96 % H, 4,14 % N, nájdené: 62,37 % C, 5,95 % H, 4,08 % N.

Príklad 37

3-[3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxyfenyl]propiónová kyselina



1) Zmes 4-metoxy-3-nitrobenzaldehydu (5 g, 27,6 mmólov), (karbetoxymetylén)trifenylfosfínu (11 g, 31,8 mmólov) a tetrahydrofuránu (50 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. Potom sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Táto zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovu (15 ml), vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [elúcia zmesou hexánu s etylacetátom (2:1)] a rekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:5). Získa sa tak etylester 3-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (5,12 g, 20,4 mmólov, 75 %) ako bezfarebný prášok. 10% Paládium na uhlí (0,5 g) sa pridá k roztoku výsledného etylesteru 3-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny v etanole (100 ml), ktorá sa 5 hodín katalyticky redukuje za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml) a k nemu sa pridal 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (10 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(amino-4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny (5,07 g, 19,5 mmólov, 96 %) ako bezfarebné ihličky, t. t. 156 až 161 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1724 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 0,781 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,314 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,545 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,534 (3 H, s), 3,713 (2H, q, J = 7,4 Hz), 6,755 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 6,865 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 6,945 (1 H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz).

2) Tionylchlorid (0,47 g, 3,94 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzaldehyd-3-octovej kyseliny (0,7 g, 1,35 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1, a N,N-dimetylformamidu (0,02 ml) v tetrahydrofuráne (7 ml) pri teplote miestnosti. Po 1-hodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (7 ml). Tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu etylesteru 3-(3-amino-4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny (0,39 g, 1,48 mmólov), ktorý sa získal v príklade 37 ad 1), trietylamínu (0,34 g, 3,38

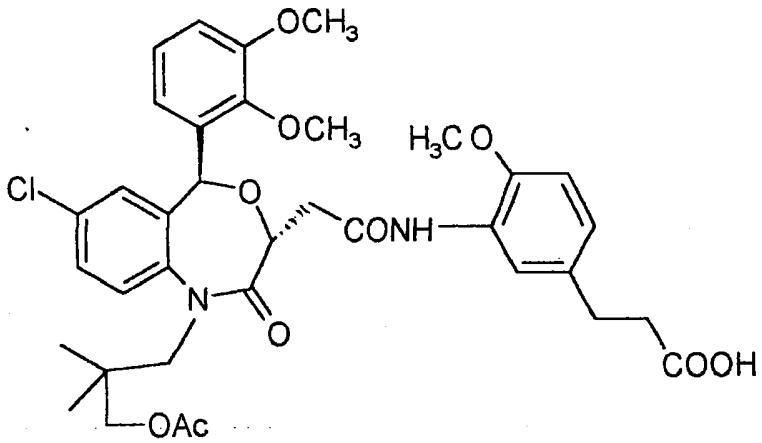
mmólov) a tetrahydrofuránu (5 ml). Získaný roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, potom sa pridá voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedil etylacetátom (50 ml). Tento roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,81 g, 1,12 mmólov, 83 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -160,0° (c = 0,31, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3344 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,952 (3 H, s), 1,020 (3 H, s), 1,229 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,026 (3 H, s), 2,574 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,80 až 2,90 (3 H, m), 3,027 (1 H, dd, J = 6,2, 14,2 Hz), 3,545 (1 H, t, J = 13,8 Hz), 3,608 (3 H, s), 3,720 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,770 (3 H, s), 3,870 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,889 (3 H, s), 4,113 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,449 (1 H, t, J = 6,2 Hz), 4,579 (1 H, d, J= 13,8 Hz), 6,292 (1 H, s), 6,636 (1 H,s), 6,74 až 7,33 (7 H, m), a 8,16 až 8,22 (2 H, m). Pre $C_{38}H_{45}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 62,93 % C, 6,25 % H, 3,86 % N, nájdené: 62,71 % C, 6,26 % H, 3,76 % N.

3) Zmes etylesteru 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,7 g, 0,965 mmólov), ktorý sa získal v príklade 37 ad 2), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2 ml) a etanolu (7 ml) sa mieša 30 minút pri teplote 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Tento roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etanolu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxyfenyl]propiónová kyselina (0,61 g, 0,931 mmólov, 96 %) ako bezfarebné ihličky, $[\alpha]_D^{22}$ -172,8° (c = 0,17, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1732, 1712 a 1657 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum

($CDCl_3$) δ: 0,648 (3 H, s), 1,050 (3 H, s), 2,625 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,80 až 2,92 (3 H, m), 3,066 (1 H,dd, J = 6,6, 14,6 Hz), 3,154 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,388 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,616 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,777 (3 H, s), 3,890 (3 H, s), 4,42 ž 4,52 (2 H, m), 6,186 (1 H, s), 6,620 (1 H, s), 6,75 až 7,36 (7 H, m) a 8,16 až 8,22 (2 H, m). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_9Cl$ vypočítané: 62,33 % C, 6,00 % H, 4,28 % N, nájdené: 62,09 % C, 6,11 % H, 4,02 % N.

Príklad 38

3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxyfenyl]-propiónová kyselina

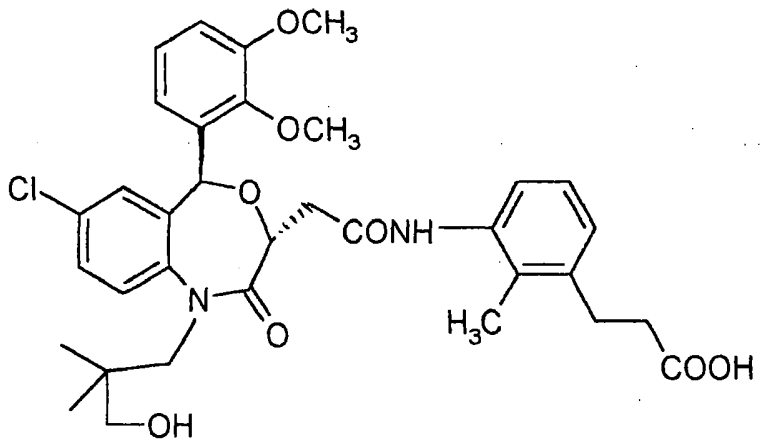


Acetylchlorid (0,13 g, 1,60 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,3 g, 0,458 mmólov), ktorá sa získala v príklade 37 ad 3), pyridínu (0,16 g, 2,06 mmólov) a etylacetátu (3 ml). Po 2-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (3 ml) a zmes sa ďalej miešala 3 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-di-

metylpropyl)-7-chlór-5-(2,3dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxyfenyl]propiónová kyselina (0,23 g, 0,330 mmólov, 72 %) ako bezfarebné ihličky, $[\alpha]_D^{22}$ -163,2° (c = 0,15, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1736 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,952 (3 H, s), 1,018 (3 H, s), 2,024 (3 H, s), 2,632 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,80 až 2,92 (3 H, m), 3,032 (1 H, dd, J = 6,6, 15,0 Hz), 3,544 (1 H, d, J =14,0 Hz), 3,608 (3 H, s), 3,719 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,769 (3 H, s), 3,871 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,888 (3 H, s), 4,443 (1 H, t, J = 6,6 Hz), 4,577 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,292 (1 H, s), 6,638 (1 H, s), 6,74 až 7,33 (7 H, m) a 8,19 až 8,21 (2 H, m). Pre $C_{36}H_{41}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 62,02 % C, 5,93 % H, 4,02 % N, nájdené: 61,84 % C, 6,17 % H, 4,02 % N.

Príklad 39

3-[3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metylfenyl]-propiónová kyselina



1) Karbonyldiimidazol (9,8 g, 60,7 mmólov) sa pridal k suspenzii 2-metyl-3-nitrobenzoovej kyseliny (10 g, 55,2 mmólov) v tetrahydrofuráne (100 ml) pri teplote miestnosti. Po 6-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala horečnatá soľ monoetylesteru malónovej kyseliny (8,7 g, 30,4 mmólov). Zmes sa mieša 3 hodiny pri 60 °C, zriedi sa etylacetátom (100 ml), dvakrát sa

premyje vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:1)] a rekryštalizoval z hexánu. Získa sa tak etylester 3-(2-metyl-3-nitrofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (9,7 g, 38,7 mmólov, 70 %) ako bezfarebný prášok. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 3300 (široký pás, OH), 1738 a 1699 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,233 (1/2 ´ 3H, t, J = 7,0 Hz), 1,346 (1/2 ´ 3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,549 (3 H, s), 3,923 (1/2 ´ 2 H, s), 4,186 (1/2 ´ 2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,291 (1/2 ´ 3 H, t, J = 7,0 Hz), 5,275 (1/2 ´ 1 H, s) a 7,32 až 7,88 (3 H, m). Pre $C_{12}H_{13}NO_5$ vypočítané: 57,37 % C, 5,00 % H, 5,58 % N, nájdené: 57,15 % C, 5,13 % H, 5,65 % N.

2) Tetrahydridoboritan sodný (1,5 g, 38,7 mmólov) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(2-metyl-3-nitrofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (9,7 g, 38,7 mmólov), ktorý sa získal v príklade 39 ad 1), v etanole (100 ml) pri 0 °C. Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa zmes zriedi etylacetátom (300 ml) a premyje sa vodou, 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení síranom sodným sa zvyšok vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (2:1)]. Získa sa tak etylester 3-(2-metyl-3-nitrofenyl)-3-hydroxy-propiónovej kyseliny (3,4 g, 13,4 mmólov, 35 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,293 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,427 (3 H, s), 2,63 až 2,68 (2 H, m), 3,558 (1 H, d, J = 3,4 Hz), 4,223 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 5,39 až 5,47 (1 H, m), 7,368 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,682 (1 H, dd, J = 1,2, 8,0 Hz) a 7,809 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

3) Zmes etylesteru 3-(2-metyl-3-nitrofenyl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny (3,4 g, 13,4 mmólov), ktorý sa získal v príklade 39 ad 2), trietylamínu (1,6 g, 16,1 mmólov), metánsulfonylchloridu (1,7 g, 14,7 mmólov) a etylacetátu (35 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. K tomuto roztoku sa pridal 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (2,2 g, 14,7 mmólov). Táto zmes sa mieša 30 minút pri 0 °C. Výsledná zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a

nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (10:1)] a rekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak etylester 3-(2-metyl-3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (1,98 g, 8,42 mmólov, 63 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 53 až 55 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1714 (C=O) a 1639 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,355 (3 H,t, J = 7,0 Hz), 2,516 (3 H, s), 4,296 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,366 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,351 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 až 7,78 (2 H, m) a 7,970 (1 H, d, J = 15,8 Hz). Pre $C_{12}H_{13}NO_4$ vypočítané: 61,27 % C, 5,57 % H, 5,95 % N, nájdené: 61,09 % C, 5,44 % H, 5,93 % N.

4) 10% Paládium na uhlí (0,2 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(2-metyl-3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (1,9 g, 8,03 mmólov), ktorý sa získal v príklade 39 ad 3), v etanole (50 ml). Katalytická redukcia sa uskutoční za normálneho tlaku pri teplote miestnosti cez noc. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml) a k nemu sa pridal 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (3 ml). Po zahustení za zníženého tlaku sa zvyšok premyl zmesou dietyléteru s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(3-amino-2-metylfenyl)propiónovej kyseliny (1,84 g, 7,55 mmólov, 94 %) ako bezfarebné doštičky, t. t. 148 až 152 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 1,051 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,185 (3 H, s), 2,555 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,899 (2 H,t, J = 7,4 Hz), 3,975 (2 H, q, J = 7,2 Hz) a 7,11 až 7,19 (3 H, m). Pre $C_{12}H_{18}NO_2Cl$ vypočítané: 59,13 % C, 7,44 % H, 5,75 % N, nájdené: 58,84 % C, 7,31 % H, 5,58 % N.

5) Tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Po 1-hodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml), ktorý sa pridal k zmesi

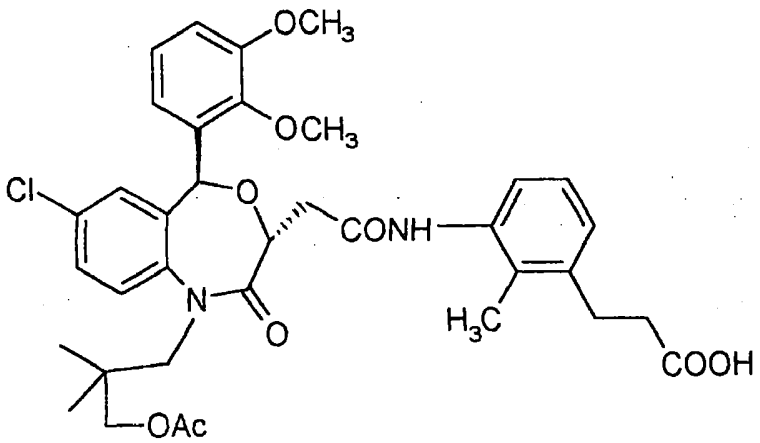
hydrochloridu etylesteru 3-(3-amino-2-metylfenyl)propiónovej kyseliny (0,51 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 39 ad 4), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Tento roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, pridá sa voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml). Tento roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylfenyl]propiónovej kyseliny (1,0 g, 1,41 mmólov, 73 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -154,8° (c = 0,28, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3312 (NH), 1732 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,963 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,255 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,026 (3 H, s), 2,167 (3 H, s), 2,541 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 2,828 (1 H, d, J = 5,2, 14,0 Hz), 2,959 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 3,072 (1 H, dd, J = 7,6, 14,0 Hz), 3,539 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,615 (3 H, s), 3,723 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,875 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,142 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,419 (1 H, dd, J = 5,2, 7,6 Hz), 4,561 (1 H,d, J = 13,8 Hz), 6,297 (1 H, s), 6,639 (1 H,d, J= 2,0 Hz), 6,96 až 7,37 (7 H, m) a 7,56 až 7,67 (2 H, m). Pre $C_{38}H_{45}N_2O_9Cl$ vypočítané: 64,35 % C, 6,40 % H, 3,95 % N, nájdené: 64,15 % C, 6,52 % H, 3,74 % N.

6) Zmes etylesteru 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]-2-metylfenyl]propiónovej kyseliny (1,0 g, 1,41 mmólov), ktorý sa získal v príklade 39 ad 5), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [zmesou etylacetátu s metanolom (10:1)]. Získa sa tak 3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benz-

oxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylfenyl]propiónová kyselina (0,54 g, 0,845 mmólov, 60 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -165,1° (c = 0,16, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH, OH), 1728, 1712 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,658 (3 H, s), 1,050 (3 H, s), 2,169 (3 H, s), 2,586 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,848 (1 H, d, J = 5,0, 14,2 Hz), 2,971 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 3,084 (1 H, dd, J = 4,2, 14,2 Hz), 3,184 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,388 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,628 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,23 až 4,50 (2 H, m), 6,198 (1 H, s), 6,623 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 až 7,40 (7 H, m) a 7,51 až 7,65 (2 H, m). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_8Cl$ vypočítané: 63,01 % C, 6,22 % H, 4,32 % N, nájdené: 63,14 % C, 6,33 % H, 4,31 % N.

Príklad 40

3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylfenyl]-propiónová kyselina

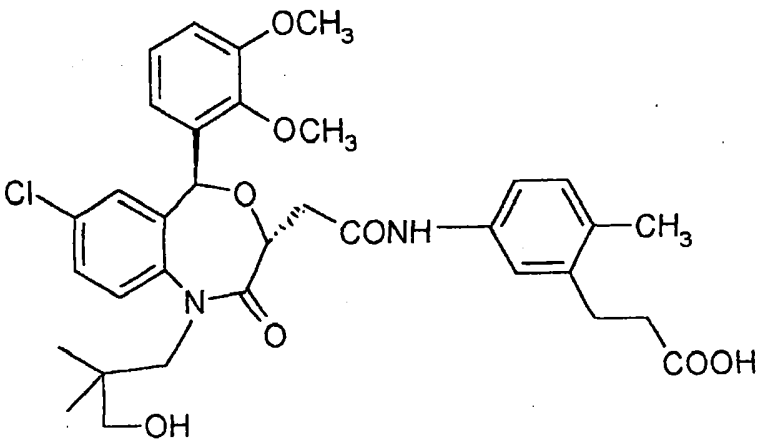


Acetylchlorid (0,10 g, 1,31 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylfenyl]propiónovej kyseliny (0,24 g, 0,376 mmólov), ktorá sa získala v príklade 39 ad 6), pyridínu (0,13 g, 1,69 mmólov) a etylacetátu (5 ml). Po 1-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml) a zmes sa ďalej miešala jednu hodinu pri teplote

miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylfenyl]propiónová kyselina (0,18 g, 0,264 mmólov, 70 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -141,1° (c = 0,27, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,963 (3 H, s), 1,018 (3 H, s), 2,022 (3 H,s), 2,156 (3 H, s), 2,590 (2 H,t, J = 7,9 Hz), 2,838 (1 H,d, J = 4,4, 14,4 Hz), 2,967 (2 H, t, J = 7,9 Hz), 3,076 (1 H, dd, J = 8,0, 14,4 Hz), 3,538 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,613 (3 H, s), 3,725 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,879 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,425 (1 H, dd, J = 4,4, 8,0 Hz), 4,559 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,297 (1 H, s), 6,643 (1 H,s), 6,96 až 7,32 (7 H, m) a 7,54 až 7,76 (2 H, m). Pre $C_{36}H_{41}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,48 % C, 6,07 % H, 4,11 % N, nájdené: 63,16 % c, 6,40 % H, 3,75 % N.

Príklad 41

3-[5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylfenyl]-propiónová kyselina



1) Karbonyldiimidazol (4,9 g, 30,4 mmólov) sa pridá k roztoku 2-metyl-5-nitrobenzoovej kyseliny (5 g, 27,6 mmólov) v tetrahydrofuráne (50 ml) pri teplote

miestnosti. Po 6-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridá horečnatá soľ monoetylesteru malónovej kyseliny (4,4 g, 15,2 mmólov). Táto zmes sa mieša 1,5 hodiny pri 60 °C, reakčný roztok sa zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (4:1)]. Získa sa tak etylester 3-(2-metyl-5-nitrofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (5,4 g, 21,5 mmólov, 78 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3100 až 2600 (široký pás, OH), 1741 a 1699 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,264 (3/5 ´ 3H, t, J = 7,0 Hz), 1,354 (2/3 ´ 3H, t, J = 7,0 Hz), 2,572 (2/5 ´ 3 H, s), 2,647 (3/5 ´ 3 H, s), 4,017 (3/5 ´ 2 H, s), 4,213 (3/5 ´ 2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,297 (2/5 ´ 2 H, q, J = 7,0 Hz), 5,361 (2/5 ´ 1 H, s) a 7,38 až 8,52 (3 H, m).

2) Tetrahydridoboritan sodný (0,98 g, 25,8 mmólov) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(2-metyl-5-nitrofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (5,4 g, 21,5 mmólov), ktorý sa získal v príklade 41 ad 1), v etanole (50 ml) pri -78 °C. Po 30-minútovom miešaní pri -78 °C sa pridá 1N kyselina chlorovodíková (30 ml). Táto zmes sa zriedi etylacetátom (200 ml), premyje vodou, vodným nasýteným hydrogén-uhličitanom sodným a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (2:1)]. Získa sa tak etylester 3-(2-metyl-2-nitrofenyl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny (4,7 g, 18,6 mmólov, 86 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,299 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,433 (3 H,s), 2,680 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 3,602 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 4,231 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,371 (1 H, dt, J = 3,2, 6,2 Hz), 7,306 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,043 (1 H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz) a 8,241 (1 H, d, J= 2,6 Hz).

3) Zmes etylesteru 3-(2-metyl-5-nitrofenyl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny (4,5 g, 17,8 mmólov), ktorý sa získal v príklade 41 ad 2), trietylamínu (2,2 g, 21,4 mmólov), metánsulfonylchloridu (2,2 g, 19,6 mmólov) a etylacetátu (50 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. K tejto zmesi sa pridal 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen

(3,9 g, 19,6 mmólov) a získaná zmes sa mieša 30 minút pri 0 °C. Táto zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou (40 ml), vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak etylester 3-(2-metyl-5-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (3,1 g, 13,2 mmólov, 74 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 93 až 95 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1716, 1705 (C=O) a 1635 C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,361 (3 H,t, J = 7,2 Hz), 2,535 (3 H, s), 4,301 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 6,505 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,381 (1 H,d, J = 8,4 Hz), 7,917 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 8,114 (1 H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz) a 8,401 (1 H, d, J = 2,2 Hz). Pre $C_{12}H_{13}NO_4$.0,2 H_2O vypočítané: 60,35 % C, 5,65 % H, 5,86 % N, nájdené: 60,42 % C, 5,49 % H, 5,77 % N.

4) 10% Paládium na uhlí (0,2 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(2-metyl-5-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (2,9 g, 12,3 mmólov), ktorý sa získal v príklade 41 ad 3), v etanole (60 ml). Táto suspenzia sa katalyticky redukovala za normálneho tlaku 4 hodiny pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml) a pridá sa 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (5 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s Et_2O (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(5-amino-2-metylfenyl)propiónovej kyseliny (2,7 g, 11,1 mmólov, 90 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 135 až 142 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1720 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 1,037 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,198 (3 H, s), 2,551 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,846 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,969 (2 H, q, J = 7,2 Hz) a 6,99 až 7,22 (3 H, m). Pre $C_{12}H_{18}NO_2Cl$.0,1 H_2O vypočítané: 58,70 % C, 7,47 % H, 5,70 % N, nájdené: 58,61 % C, 7,59 % H, 5,62 % N.

5) Tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Po 1-hodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku

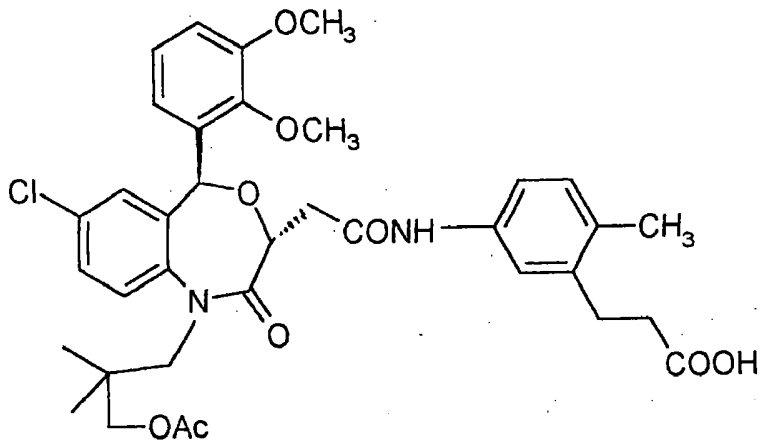
zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu etylesteru 3-(5-amino-2-metylfenyl)propiónovej kyseliny (0,51 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 41 ad 4), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a terahydrofuránu (10 ml). Táto zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, pridá sa voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-metylfenyl]propiónovej kyseliny (1,2 g, 1,69 mmólov, 88 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -135,3° (c = 0,20, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3327 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,958 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,251 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,024 (3 H,s), 2,275 (3 H, s), 2,550 (2 H, t, J = 8,8 Hz), 2,798 (1 H, d, J = 5,8, 13,8 Hz), 2,909 (2 H, t, J = 8,8 Hz), 2,982 (1 H, dd, J = 7,0, 13,8 Hz), 3,535 (1 H,d, J = 14,0 Hz), 3,618 (3 H, s), 3,730 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,869 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,143 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,411 (1 H, dd, J = 5,8, 7,0 Hz), 4,560 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,296 (1 H, s), 6,639 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 až 7,33 (8 H, m) a 7,56 až 7,67 (1 H, m). Pre $C_{38}H_{45}N_2O_9Cl$ vypočítané: 64,35 % C, 6,40 % H, 3,95 % N, nájdené: 64,03 % C, 6,50 % H, 3,78 % N.

6) Zmes etylesteru 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino-2-metylfenyl]propiónovej kyseliny (1,1 g, 1,55 mmólov), ktorý sa získal v príklade 41 ad 5), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (5 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (2-krát 50 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-me-

tylfenyl]propiónová kyselina (0,62 g, 0,970 mmólov, 63 %) ako bezfarebné ihličky, $[\alpha]_D^{22}$ -149,1° (c = 0,14, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH aOH), 1716 a 1658 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,652 (3 H, s), 1,044 (3 H, s), 2,265 (3 H, s), 2,599 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,811 (1 H,d, J = 5,4, 14,2 Hz), 2,914 (2 H, t, J= 7,8 Hz), 2,998 (1 H, dd, J = 7,2, 14,2 Hz), 3,187 (1 H,d, J = 11,8 Hz), 3,383 (1 H,d, J = 14,6 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,623 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,888 (3 H, s), 4,39 až 4,50 (2 H, m), 6,174 (1 H, s), 6,620 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,965 až 7,40 (8 H, m) a 7,912 (1 H, br). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_8Cl.0,7\ H_2O$ vypočítané: 62,66 % C, 6,25 % H, 4,30 % N, nájdené: 62,66 % C, 6,58 % H, 4,05 % N.

Príklad 42

3-(5-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylfenyl]-propiónová kyselina

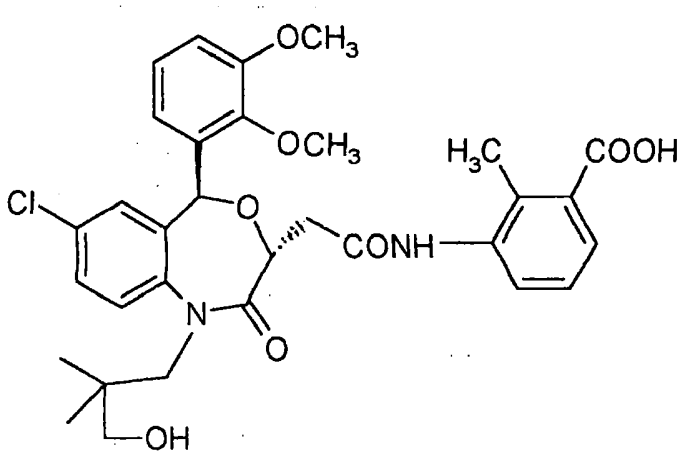


Acetylchlorid (0,13 g, 1,64 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylfenyl]propiónovej kyseliny (0,3 g, 0,469 mmólov), ktorá sa získala v príklade 41 ad 6), pyridínu (0,17 g, 2,11 mmólov) a etylacetátu (5 ml). Po 1-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml) a zmes sa ďalej miešala jednu hodinu pri teplote

miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylfenyl]propiónová kyselina (0,33 g, 0,484 mmólov, 100 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -132,9° (c = 0,20, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1668 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,943 (3 H, s), 1,011 (3 H, s), 2,006 (3 H, s), 2,260 (3 H, s), 2,584 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,811 (1 H, d, J = 5,4, 14,0 Hz), 2,894 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,028 (1 H, dd, J = 7,4, 14,4 Hz), 3,531 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,732 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,866 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,886 (3 H, s), 4,434 (1 H, dd, J = 5,4, 7,4 Hz), 4,541 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,288 (1 H, s), 6,637 (1 H, s), 6,97 až 7,33 (8 H, m) a 8,079 (1 H, br). Pre $C_{36}H_{41}N_2O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 62,65 % C, 6,13 % H, 4,06 % N, nájdené: 62,60 % C, 6,16 % H, 3,81 % N.

Príklad 43

3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylbenzoová kyselina



1) Tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-

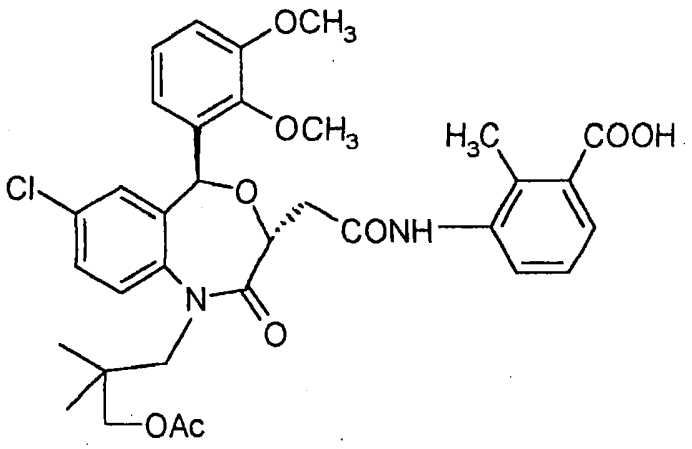
4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Po 1-hodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu metylesteru 3-amino-2-metylbenzoovej kyseliny (0,43 g, 2,11 mmólov), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Tento roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, pridá sa voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak metylester 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylprolyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylbenzoovej kyseliny (0,50 g, 0,749 mmólov, 39 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -134,3° (c = 0,16, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 3200 (široký pás, NH), 1724 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,960 (3 H, s), 1,020 (3 H, s), 2,028 (3 H, s), 2,414 (3 H, s), 2,843 (1 H, dd, J = 5,0, 14,0 Hz), 3,100 (1 H, dd, J = 7,6, 14,0 Hz), 3,540 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,618 (3 H, s), 3,717 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,873 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,890 (6 H, s), 4,383 (1 H, dd, J = 5,0, 7,6 Hz), 4,565 (1 H, d, J = 14,2 hz), 6,297 (1 H, s), 6,650 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,38 (6 H, m), 7,625 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,865 (1 H, br) a 7,938 (1 H, d, J = 7,8 Hz). Pre $C_{35}H_{39}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,01 % C, 5,89 % H, 4,20 % N, nájdené: 62,73 % C, 5,94 % H, 4,16 % N.

2) Zmes metylesteru 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylbenzoovej kyseliny (0,4 g, 0,60 mmólov), ktorý sa získal v príklade 43 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (1,5 ml) a etanolu (4 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil.

Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou z etylacetátu. Získa sa tak 3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3dimetoxyfenyl-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylbenzoová kyselina (0,16 mg, 0,262 mmólov, 44 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 165 až 168 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -149,6° (c = 0,21, metanol. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH) a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,663 (3 H, s), 1,057 (3 H, s), 2,491 (3 H, s), 2,874 (1 H, dd, J = 5,2, 14,4 Hz), 3,131 (1 H, dd, J = 8,4, 14,4 Hz), 3,199 (1 H,d, J = 11,4 Hz), 3,399 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,615 (3 H, s), 3,639 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,639 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,42 až 4,52 (2 H, m), 6,203 (1 H, s), 6,635 (1 H,d, J = 1,8 Hz), 6,97 až 7,36 (6 H, m) a 7,77 až 7,93 (3 H, m). Pre $C_{32}H_{35}N_2O_8Cl.0,2\ H_2O$ vypočítané: 62,53 % C, 5,80 % H, 4,56 % N, nájdené: 62,45 % C, 5,89 % H, 4,35 % N.

Príklad 44

3-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylbenzoová kyselina

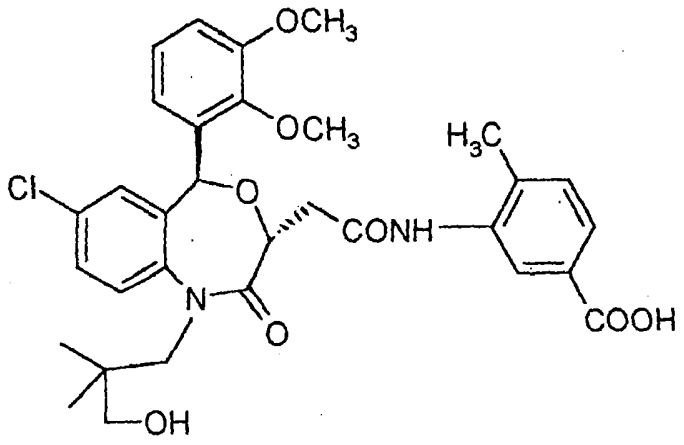


Acetylchlorid (36 mg, 0,458 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylbenzoovej kyseliny (80 mg, 0,131 mmólov), ktorá sa získala v príklade 43 ad 2), pyridínu (47 mg, 0,589 mmólov) a etylacetátu (2 ml). Po hodine miešania pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi

pridala voda (4 ml) a zmes sa ďalej miešala 3 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlakusa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benz-oxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylbenzoová kyselina (85 mg, 0,130 mmólov, 99 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 139 až 142 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -143,2° (c = 0,17, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1728 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,967 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 2,027 (3 H, s), 2,474 (3 H, s), 2,868 (1 H, dd, J = 5,2, 14,8 Hz), 3,121 (1 H, dd, J = 7,6, 14,8 Hz), 3,551 (1 H,d, J = 14,2 Hz), 3,621 (3 H, s), 3,728 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,881 (1 H, d, J = 11,2 hz), 3,894 (3 H, s), 4,422 (1 H, dd, J = 5,2, 7,6 Hz), 4,576 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,308 (1 H, s), 6,656 (1 H, s), 6,97 až 7,38 (6 H, m), 7,790 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,967 (1 H,d, J = 7,4 Hz). Pre $C_{34}H_{37}N_2O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,68 % C, 5,78 % H, 4,23 % N, nájdené: 61,85 % C, 5,87 % H, 4,03 % N.

Príklad 45

3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-(metylbenzoová kyselina



1) Tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-

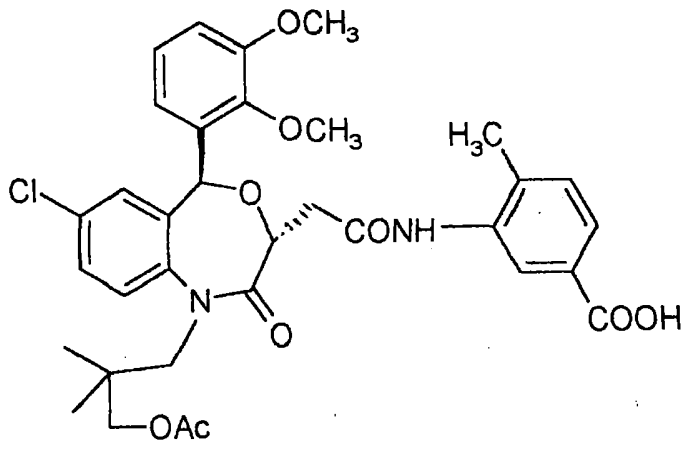
4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Po hodine miešania sa zmes zahustila za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml), ktorý sa pridal k zmesi hydrochloridu metylesteru 3-amino-4-metylbenzoovej kyseliny (0,43 g, 2,11 mmólov), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Tento roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, potom sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak metylester 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylbenzoovej kyseliny (0,99 g, 1,48 mmólov, 77 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -134,5° (c = 0,18, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3317 (NH). 1722 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,963 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 2,024 (3 H, s), 2,269 (3 H, s), 2,851 (1 H, dd, J = 4,4, 13,6 Hz), 3,076 (1 H, dd, J = 8,0, 13,6 Hz), 3,543 (1 H,d, J = 14,4 Hz), 3,617 (3 H, s), 3,724 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,880 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,885 (3 H, s), 3,894 (3 H, s), 4,419 (1 H, dd, J = 4,4, 8,0 Hz), 4,566 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,302 (1 H, s), 6,655 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,38 (6 H, m), 7,746 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,795 (1 H, s) a 8,480 (1 H, s). Pre $C_{35}H_{39}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,01 % C, 5,89 % H, 4,20 % N, nájdené: 63,05 % C, 5,94 % H, 4,05 % N.

2) Zmes metylesteru 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylbenzoovej kyseliny (0,89 g, 1,33 mmólov), ktorý sa získal v príklade 45 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa

tak 3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylbenzoová kyselina (0,62 g, 1,01 mmólov, 76 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 172 až 173 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -148,2° (c = 0,29, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH) a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,661 (3 H, s), 1,053 (3 H, s), 2,300 (3 H, s), 2,876 (1 H, dd, J = 5,6, 14,0 Hz), 3,103 (1 H, dd, J = 8,0, 14,0 Hz), 3,184 (1 H,d, J = 11,0 Hz), 3,401 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,615 (3 H, s), 3,636 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,44 až 4,52 (2 H, m), 6,207 (1 H,s), 6,632 (1 H,s), 6,99 až 7,35 (6 H, m), 7,703 (1 H, s), 7,803 (1 H, d, J = 7,4 Hz) a 8,464 (1 H,s).

Príklad 46

3-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylbenzoová kyselina

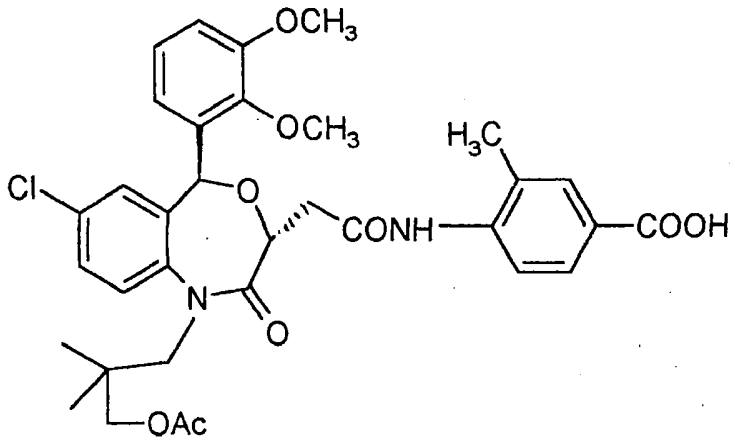


Acetylchlorid (0,13 g, 1,72 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylbenzoovej kyseliny (0,3 g, 0,491 mmólov), ktorá sa získala v príklade 45 ad 2), pyridínu (0,17 g, 2,21 mmólov) a etylacetátu (5 ml). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k zmesi pridala voda (4 ml) a táto zmes sa ďalej miešala 3 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a vodným

nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylbenzoová kyselina (0,28 g, 0,429 mmólov, 87 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -132,7° (c = 0,19, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1724 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,963 (3 H, s), 1,022 (3 H,s), 2,026 (3 H, s), 2,288 (3 H,s), 2,866 (1 H, dd, J = 4,6, 15,4 Hz), 3,096 (1 H, dd, J = 7,0, 15,4 Hz), 3,548 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,617 (3 H,s), 3,727 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,884 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,438 (1 H, dd, J = 4,6, 7,0 Hz), 4,572 (1 H,d, J = 13,8 Hz), 6,304 (1 H, s), 6,659 (1 H, s), 6,97 až 7,33 (6 H, m), 7,789 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,868 (1 H, s) a 8,493 (1 H, s). Pre $C_{34}H_{37}N_2O_9Cl.H_2O$ vypočítané: 60,85 % C, 5,86 % H, 4,17 % N, nájdené: 60,94 % C, 5,88 % H, 3,92 % N.

Príklad 47

4-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metylbenzoová kyselina



1) Tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku

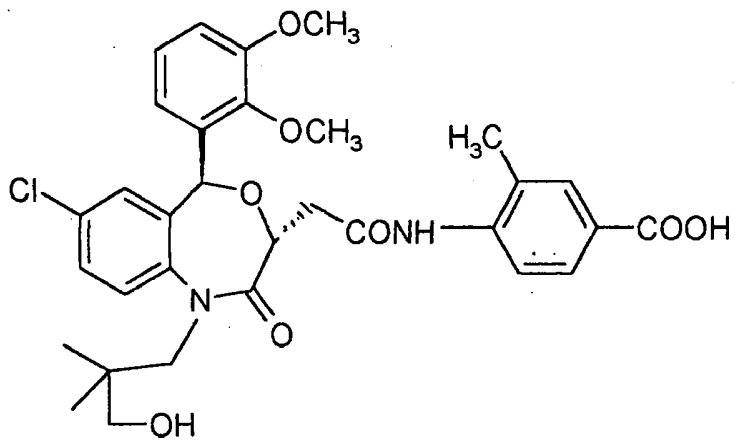
zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu benzylesteru 4-amino-3-metylbenzoovej kyseliny (0,59 g, 2,11 mmólov), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Tento roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, pridá sa voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak benzylester 4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-3-metylbenzoovej kyseliny (0,89 g, 1,20 mmólov, 62 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -105,3° (c = 0,12, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3360 (NH), 1714 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,956 (3 H, s), 1,015 (3 H,s), 2,017 (3 H, s), 2,244 (3 H,s), 2,841 (1 H,dd, J = 5,6, 14,4 Hz), 3,089 (1 H, dd, J = 7,6, 14,4 Hz), 3,540 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,616 (3 H, s), 3,717 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,882 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,380 (1 H, dd, J = 5,6, 7,6 Hz), 4,564 (1 H,d, J = 14,2 Hz), 5,343 (2 H, s), 6,303 (1 H, s), 6,658 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,43 (11 H, m) a 7,88 až 8,21 (3 H, m). Pre $C_{41}H_{43}N_2O_9Cl$ vypočítané: 66,26 % C, 5,83 % H, 3,77 % N, nájdené: 66,04 % C, 5,84 % H, 3,79 % N.

2) 10% Paládium na uhlí (0,1 g) sa pridá k roztoku benzylesteru 4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-3-metylbenzoovej kyseliny (0,8 g, 1,08 mmólov), ktorý sa získal v príklade 47 ad 1), v etylacetáte (20 ml), ktorý sa katalyticky redukoval 3 hodiny za zníženého tlaku. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a rozpúšťadlo sa oddestilovalo. Získa sa tak 4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metylbenzoová kyselina (0,69 g, 1,06 mmólov, 98 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -135,7° (c = 0,23, metanol. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1730 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,963 (3 H, s), 1,018 (3 H, s),

2,020 (3 H, s), 2,264 (3 H, s), 2,861 (1 H, dd, J = 4,4, 14,0 Hz), 3,112 (1 H, dd, J = 7,6, 14,0 Hz), 3,547 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,618 (3 H, s), 3,721 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,887 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,896 (3 H, s), 4,391 (1 H, dd, J = 4,4, 7,6 Hz), 4,570 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,306 (1 H, s), 6,659 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 až 7,35 (6 H, m) a 7,80 až 8,25 (3 H, m). Pre $C_{34}H_{37}N_2O_9Cl$ vypočítané: 62,53 % C, 5,71 % H, 4,29 % N, nájdené: 63,27 % C, 5,75 % H, 4,04 % N.

Príklad 48

4-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-3-metylbenzoová kyselina

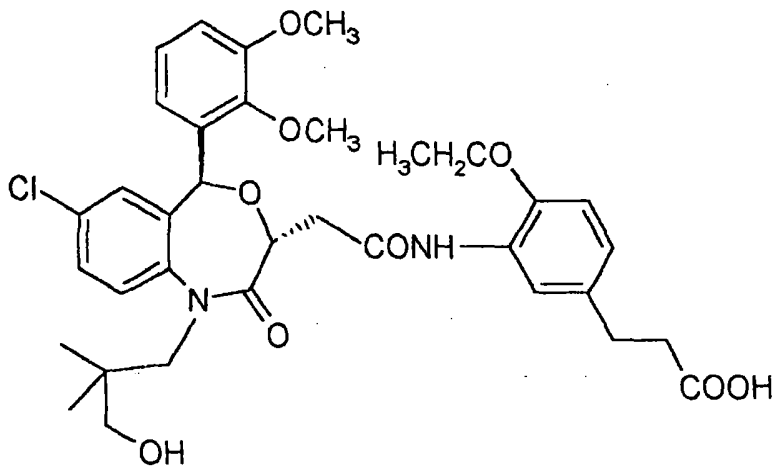


Zmes 4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metylbenzoovej kyseliny (0,3 g, 0,459 mmólov), ktorá sa získala v príklade 47 ad 2), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (1 ml) a etanolu (3 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etanolu s hexánom (1:3). Získa sa tak 4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-3-metylbenzoová kyselina (0,17 g, 0,278 mmólov, 61 %) -ako bezfarebné hranolky, t. t. 275 až 276 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -143,1° (c = 0,16, metanol. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás,

COOH a OH), 1685 a 1635 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,676 (3 H, s), 1,042 (3 H, s), 2,267 (3 H, s), 2,898 (1 H, d, J = 5,2, 13,6 Hz), 3,099 (1 H, dd, J = 6,8, 13,6 Hz), 3,152 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 3,422 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,599 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,898 (3 H, s), 4,42 až 4,51 (2 H, m), 6,203 (1 H, s), 6,621 (1 H, s), 6,97 až 7,37 (6 H, m) a 7,87 až 8,24 (3 H, m). Pre $C_{32}H_{35}N_2O_8Cl$ vypočítané: 62,90 % C, 5,77 % H, 4,58 % N, nájdené: 62,88 % C, 5,66 % H, 4,45 % N.

Príklad 49

3-[3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-etoxyfenyl]-propiónová kyselina



1) Zmes 4-hydroxy-3-nitrobenzaldehydu (2 g, 12,0 mmólov), uhličitanu draselného (2,5 g, 18,0 mmólov), jódetánu (2,4 g, 15,6 mmólov) a N,N-dimetyl-formamidu (20 ml) sa mieša 5 hodín pri 50 °C. Táto zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 4-etoxy-3-nitrobenzaldehyd (2,48 g, 12,7 mmólov, 100 %) ako žltý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1699 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,528 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 4,302 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,213 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,066 (1 H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 8,330 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 9,932 (1 H, s).

2) Zmes 4-etoxy-3-nitrobenzaldehydu (2,48 g, 12,7 mmólov), ktorý sa získal v príklade 49 ad 1), (karboetoxymetylén)trifenylfosfínu (4,8 g, 13,7 mmólov) a tetrahydrofuránu (30 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. Po 3 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa táto zmes zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou (15 ml), vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [elúcia zmesou hexánu s etylacetátom (2:1)] a rekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:5). Získa sa tak etylester 3-(4-etoxy-3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (3,18 g, 12,0 mmólov, 94 %) ako žlté hranolky, t. t. 90 až 92 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1709 (C=O) a 1637 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,337 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,491 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,17 až 4,32 (4 H, m), 6,379 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,082 (1 H,d, J = 8,8 Hz), 7,603 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,657 (1 H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz) a 7,988 (1 H,d, J = 2,2 Hz). Pre $C_{13}H_{15}NO_5$ vypočítané: 58,86 % C, 5,70 % H, 5,28 % N, nájdené: 58,90 % C, 5,74 % H, 5,18 % N.

3) 10% paládium na uhlí (0,3 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(4-etoxy-3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (2,9 g, 10,9 mmólov), ktorý sa získal v príklade 49 ad 2), v etanole (60 ml), ktorý sa katalyticky redukoval 5 hodín za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml) a 4N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (3 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(3-amino-4-etoxyfenyl)propiónovej kyseliny (2,5 g, 9,13 mmólov, 84 %) ako bezfarebné ihličky, t. t. 158 až 161 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3100 až 2400 (široký pás, NH^+) a 1724 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 0,783 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,025 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,323 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 2,550 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 3,719 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 3,813 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,749 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,870 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 6,936 (1 H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz). Pre

$C_{13}H_{20}NO_3Cl$ vypočítané: 57,04 % C, 7,36 % H, 5,12 % N, nájdené: 56,97 % C, 7,27 % H, 5,10 % N.

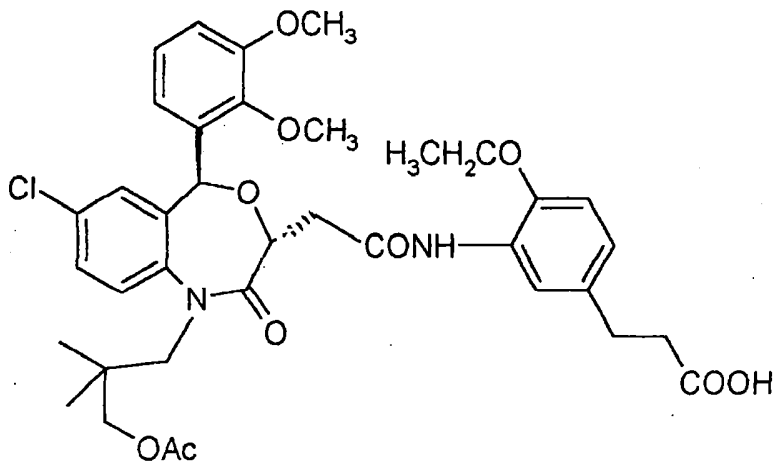
4) Tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-(2,3-dimetoxyfenyl)-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml), potom sa pridal k zmesi hydrochloridu etylesteru 3-(3-amino-4-etoxyfenyl)propiónovej kyseliny (0,58 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 49 ad 3), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Tento roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, potom sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-etoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,7 g, 0,947 mmólov, 49 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -143,8° (c = 0,26, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,952 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,227 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,368 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,024 (3 H, s), 2,570 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,80 až 2,91 (3 H, m), 3,044 (1 H, dd, J = 7,4, 15,0 Hz), 3,544 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,728 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,865 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,885 (3 H, s), 4,00 až 4,16 (4 H, m), 4,458 (1 H, t, J = 7,4 Hz), 4,577 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,286 (1 H, s), 6,629 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,72 až 7,33 (7 H, m), a 8,15 až 8,21 (2 H, m). Pre $C_{39}H_{47}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 63,36 % C, 6,41 % H, 3,79 % N, nájdené: 63,00 % C, 6,59 % H, 3,67 % N.

5) Zmes etylesteru 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]-4-etoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,6 g, 0,812 mmólov), ktorý sa získal v

príklade 49 ad 4), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2 ml) a etanolu (6 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-etoxyfenyl]propiónová kyselina (0,51 g, 0,762 mmólov, 94%) ako bezfarebné hranolky, t. t. 151 až 153 °C, $[\alpha]_D^{22}$ - 145,8° (c = 0,27, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1730, 1714 a 1658 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,650 (3 H, s), 1,055 (3 H, s), 1,388 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,624 (2 H, t, J = 6,8 Hz), -2,80 až 2,90 (3 H, m), 3,097 (1 H, dd, J = 7,4, 14,6 Hz), 3,164 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,392 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,644 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,040 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,459 (1 H, dd, J = 5,4, 7,4 Hz), 4,489 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 6,185 (1 H, s), 6,613 (1 H, s), 6,74 až 7,36 (7 H, m) a 8,18 až 8,20 (2 H, m). Pre $C_{35}H_{41}N_2O_9Cl.C_4H_8O_2$ vypočítané: 61,86 % C, 6,52 % H, 3,70 % N, nájdené: 61,81 % C. 6,43 % H, 3,70 % N.

Príklad 50

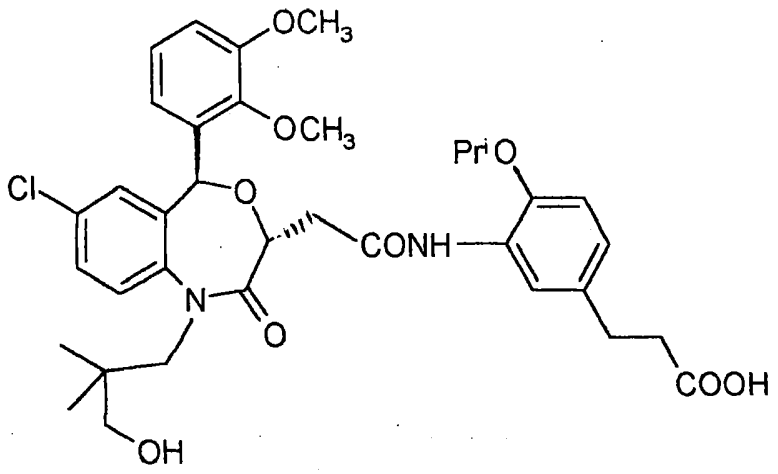
3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-etoxyfenyl]propiónová kyselina



Acetylchlorid (86 mg, 1,10 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-etoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,21 g, 0,314 mmólov), ktorá sa získala v príklade 49 ad 5), pyridínu (0,11 g, 1,41 mmólov) a etylacetátu (5 ml). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml) a zmes sa ďalej miešala 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-etoxyfenyl]propiónová kyselina (175 mg, 0,246 mmólov, 78 %) ako bezfarebné ihličky, t. t. 175 až 176 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -158,3° (c = 0,31, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1734 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,368 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,027 (3 H,s), 2,628 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 2,81 až 2,91 (3 H, m), 3,051 (1 H, dd, J = 7,0, 14,4 Hz), 3,548 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,730 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,870 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,885 (3 H, s), 4,025 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,458 (1 H, t, J = 7,0 Hz), 4,580 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,290 (1 H, s), 6,630 (1 H, s), 6,73 až 7,33 (7 H, m) a 8,17 až 8,22 (2 H, m). Pre $C_{37}H_{43}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 62,49 % C, 6,09 % H, 3,94 % N, nájdené: 62,31 % C, 5,93 % H, 3,80 % N.

Príklad 51

3-[3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-izopropoxyfenyl]-propiónová kyselina



1) Zmes 4-hydroxy-3-nitrobenzaldehydu (2 g, 12,0 mmólov), uhličitanu draselného (2,5 g, 18,0 mmólov), 2-brómpropánu (2,3 g, 18,0 mmólov), jodidu sodného (3,0 g, 20,0 mmólov) a N,N-dimetylformamidu (20 ml) sa mieša pri 50 °C cez noc. Táto zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 4-izopropyl-3-nitrobenzaldehyd (1,2 g, 5,74 mmólov, 48 %) ako žltý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1699 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,456 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 4,73 až 4,92 (1 H, m), 7,207 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,045 (1 H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 8,292 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 9,918 (1 H,s).

2) Zmes 4-izopropoxy-3-nitrobenzaldehydu (1,2 g, 5,74 mmólov), ktorý sa získal v príklade 51 ad 1), (karboetoxymetylén)trifenylfosfínu (2,2 g, 6,19 mmólov) a tetrahydrofuránu (20 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. Po 3-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa táto zmes zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou (10ml), vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila síranom sodným a za

zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [zmesou hexánu s etylacetátom (3:1)]. Získa sa tak etylester 3-(4-izopropoxy-3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (1,63 g, 5,84 mmólov, 100 %) ako žltý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1712 (C=O) a 1639 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,339 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,419 (6 H,d, J= 6,2 Hz), 4,269 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,64 až 4,82 (1 H, m), 6,373 (1 H, d, J = 15,6 Hz), 7,087 (1 H,d, J = 9,2 Hz), 7,603 (1 H, d, J = 15,6 Hz), 7,642 (1 H, dd, J = 2,2, 9,2 Hz) a 7,949 (1 H, d, J = 2,2 Hz). Pre $C_{14}H_{17}NO_5$ vypočítané: 60,21 % C, 6,14 % H, 5,02 % N, nájdené: 59,89 % C, 6,05 % H, 4,98 % N.

3) 10% paládium na uhlí (0,2 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(4-izopropoxy-3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (1,4 g, 5,12 mmólov), ktorý sa získal v príklade 51 ad 2), v etanole (40 ml). Zmes sa katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti 5 hodín, katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml) a k tomuto roztoku sa pridal 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (3 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(3-amino-4-izopropoxyfenyl)propiónovej kyseliny (1,1 g, 3,82 mmólov, 75 %) ako bezfarebné hranolky,t. t. 115 až 122 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3100 až 2400 (široký pás, NH^+) a 1724 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,993 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,179 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 2,529 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,756 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,929 (2 H,q, J = 7,0 Hz), 4,52 až 4,61 (1 H, m), 6,987 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,080 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 7,133 (1 H, dd, J = 1,8, 8,8 Hz).

4) Tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Po 1-hodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a získaný roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu etylesteru 3-(3-amino-4-izopropoxyfenyl)propiónovej

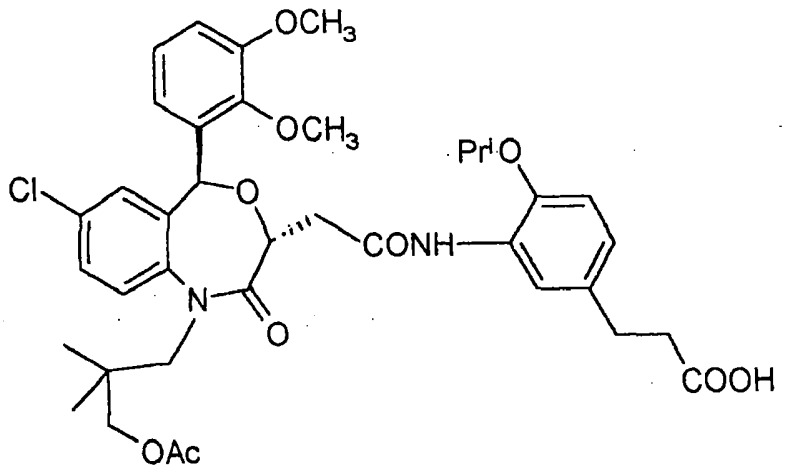
kyseliny (0,61 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 51 ad 3), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Tento roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, potom sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (3:2)]. Získa sa tak etylester 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-izopropoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,76 g, 1,01 mmólov, 53 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -131,6° (c = 0,50, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 3200 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,952 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,222 (3 H, t, J= 7,0 Hz), 1,305 (3 H, d, J = 6,4 Hz), 1,346 (3 H, d, J = 6,4 Hz), 2,026 (3 H, s), 2,570 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,78 až 2,90 (3 H, m), 3,074 (1 H, dd, J= 7,2, 15,0 Hz), 3,543 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,599 (3 H, s), 3,732 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,867 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,879 (3 H, s), 4,109 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,43 až 4,61 (3 H, m), 6,2796 (1 H, s), 6,632 (1 H, s), 6,74 až 7,33 (7 H, m) a 8,15 až 8,21 (2 H, m). Pre $C_{40}H_{49}N_2O_{10}Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 63,03 % C, 6,61 % H, 3,67 % N, nájdené: 63,11 % C, 6,63 % H, 3,56 % N.

5) Zmes etylesteru 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]-4-izopropoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,66 g, 0,876 mmólov), ktorý sa získal v príklade 51 ad 4), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2 ml) a etanolu (6 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-izopropoxyfenyl]propiónová kyselina (0,51 g, 0,74 mmólov, 85 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 133 až 136 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -118,5° (c = 0,21, metanol). IČ

spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1716 a 1660 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,646 (3 H, s), 1,053 (3 H, s), 1,325 (3 H, d, J = 6,2 Hz), 1,357 (3 H, d, J = 6,2 Hz), 2,628 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 2,780 až 2,92 (3 H, m), 3,132 (1 H, dd, J = 7,2, 14,0 Hz), 3,167 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,388 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,608 (3 H, s), 3,650 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,888 (3 H, s), 4,45 až 4,59 (3 H, m), 6,178 (1 H, s), 6,625 (1 H, s), 6,76 až 7,36 (7 H, m) a 8,18 až 8,20 (2 H, m). Pre $C_{36}H_{43}N_2O_9Cl.H_2O$ vypočítané: 61,66 % C, 6,47 % H, 4,00 % N, nájdené: 61,93 % C, 6,52 % H, 3,63 % N.

Príklad 52

3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-izopropoxyfenyl]-propiónová kyselina

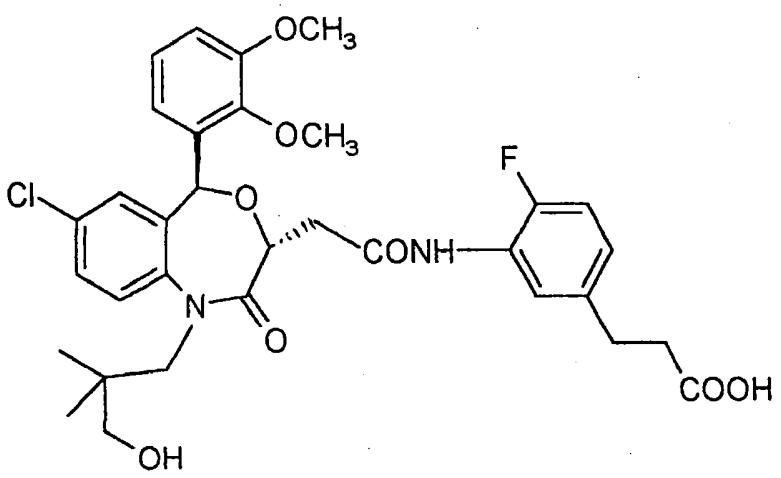


Acetylchlorid (80 mg, 1,02 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfeny-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-izopropoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,20 g, 0,293 mmólov), ktorá sa získala v príklade 51 ad 5), pyridínu (0,10 g, 1,32 mmólov) a etylacetátu (5 ml). Po 1-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml) a zmes sa ďalej miešala 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil

síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-izopropoxyfenyl]propiónová kyselina (155 mg, 0,214 mmólov, 73 %) ako bezfarebné ihličky, t. t. 101 až 103 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -122,3° (c = 0,19, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,956 (3 H, s), 1,027 (3 H,s), 1,310 (3 H, d, J = 5,8 Hz), 1,352 (3 H, d, J = 5,8 Hz), 2,031 (3 H, s), 2,630 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,79 až 2,91 (3 H, m), 3,084 (1 H, dd, J = 7,2, 14,6 Hz), 3,549 (1 H,d, J = 14,4 Hz), 3,605 (3 H, s), 3,733 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,871 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,885 (3 H, s), 4,43 až 4,62 (3 H, m), 6,283 (1 H, s), 6,634 (1 H, s), 6,75 až 7,33 (7 H, m) a 8,17 až 8,22 (2 H, m). Pre $C_{38}H_{45}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 62,93 % C, 6,25 % H, 3,86 % N, nájdené: 63,32 % C, 6,56 % H, 3,63 % N.

Príklad 53

3-[3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]propiónová kyselina



1) Jódmetán (3,0 g) a uhličitan draselný (2,7 g) sa pridajú k roztoku 4-fluór-3-nitrobenzoovej kyseliny (3,0 g) v N,N-dimetylformamide (30 ml). Získaná zmes

sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa zriedi pridaním etylacetátu (100 ml) a výsledný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa rozpustil v metanole (100 ml). Pridalo sa 10% paládium na uhlí (0,5 g) a zmes sa miešala 4 hodiny pod atmosférou plynného vodíka. Reakčný roztok sa sfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Roztok zvyšku v tetrahydrofuráne (10 ml) sa prikvapkal k suspenzii tetrahydridohlinitanu lítneho (1,2 g) v tetrahydrofuráne (30 ml) v priebehu 10 minút za miešania pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa zahrieva 1 hodinu pod spätným chladičom, ochladí sa ľadom a rozloží sa vodou (1,2 ml) a 1N hydroxidom sodným (3,6 ml). Nerozpustné podiely sa odfiltrujú a filtrát sa zahustí za zníženého tlaku. K roztoku zvyšku v etylacetáte (40 ml) sa pridá bezvodá trifluóroctová kyselina (3,3 g) a zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. K reakčnému roztoku sa pridá vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného, organická vrstva sa oddelí a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku zahustilo a zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 3:1). Získa sa tak 4-fluór-3-trifluóracetylaminobenzylalkohol (2,5 g) ako bezfarebné kryštály. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 4,690 (2 H, s), 7,12 až 7,35 (2 H, m) a 8,05 až 8,35 (2 H, m).

2) Oxid manganičitý (4,0 g) sa pridá k roztoku 4-fluór-3-trifluór-acetylaminobenzylalkoholu (2,5 g), ktorý sa získal v príklade 53 ad 1) v tetrahydrofuráne (40 ml) a zmes sa mieša 20 hodín pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa sfiltroval a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 4:1). Získa sa tak 4-fluór-3-trifluóracetylaminobenzaldehyd (1,6 g) ako bezfarebné kryštály. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 7,23 až 7,42 (1 H, m), 7,75 až 7,86 (1 H, m), 8,05 až 8,35 (1 H, m), 8,818 (1 H, dd, J = 2,0, 7,2 Hz) a 9,988 (1 H, s).

3) Hydrid sodný (0,28 g, 60%) sa pridá k roztoku 4-fluór-3-trifluór-acetylaminobenzaldehydu (1,4 g), ktorý sa získal v príklade 53 ad 2), a etylesteru dietylfosfónoctovej kyseliny (1,6 g) v tetrahydrofuráne (40 ml). Zmes sa mieša 2

hodiny pri 60 °C. Reakčný roztok sa zriedi etylacetátom (30 ml), premyje 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou, vysuší sa bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 20:1). Získa sa tak etylester 4-fluór-3-trifluóracetylaminoškoricovej kyseliny (1,3 g) ako bezfarebné kryštály. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,324 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,271 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 6,424 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,14 až7,45 (2 H, m), 7,634 (1 H, d, J = 15,8 Hz) a 7,95 až 8,25 (1 H, dd, J = 2,2, 7,5 Hz).

4) 10% Paládium na uhlí (0,2 g) sa pridá k roztoku etylesteru 4-fluór-3-trifluóracetylaminoškoricovej kyseliny (1,2 g), ktorý sa získal v príklade 53 ad 3), v etanole (20 ml) a zmes sa mieša 90 minút v prúde vodíka. Reakčný roztok sa sfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 4:1). Získa sa tak etylester 3-(4-fluór-3-trifluóracetylaminofenyl)-propiónovej kyseliny (1,15 g) ako bezfarebný olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,239 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,615 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,952 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 4,130 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 6,95 až 7,15 (2 H, m) a 7,95 až 8,25 (2 H, m).

5) Spôsob A: Tetrahydridoboritan sodný (0,4 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(4-fluór-3-trifluóracetylaminofenyl)propiónovej kyseliny (1,15 g), ktorý sa získal v príklade 53 ad 4), v etanole (20 ml) a zmes sa mieša 1 hodinu pri 60 °C. Reakčný roztok sa zahustí, extrahuje sa etylacetátom, premyje sa vodou a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestilovalo, zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 10:1) a k výslednému bezfarebnému oleju (0,9 g) sa pridala 10% kyselina chlorovodíková (metanolický roztok) pre prevedenie na hydrochlorid. Získa sa tak etylester 3-(3-amino-4-fluórfenyl)propiónovej kyseliny (0,83 g) ako bezfarebné kryštály.

Spôsob B: 1M roztok bóranu v tetrahydrofuráne (67 ml, 67 mmólov) sa prikvapkal k roztoku 4-fluór-3-nitrobenzoovej kyseliny (5,0 g, 27,0 mmólov) v

tetrahydrofuráne (50 ml) za chladenia ľadom. Zmes sa mieša 2 hodiny pri 70 °C. K reakčnému roztoku sa pridá voda (10 ml) za chladenia ľadom, aby sa reakcia zastavila, a rozpúšťadlo sa oddestilovalo. K zvyšku sa pridala voda (100 ml) a zmes sa dvakrát extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysušil bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestilovalo. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 4:1, potom 2:1]. Získa sa tak 4-fluór-3-nitrobenzylalkohol (4,5 g, 97 %) ako bezfarebný olej. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,05 (1 H, t, J = 5,6 Hz), 4,78 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 7,30 (1 H, dd, J = 10,6, 8,8 Hz), 7,60 až 7,75 (1 H, m) a 8,09 (1 H, dd, J = 6,6, 2,2 Hz).

Suspenzia komplexu pyridínu s oxidom sírovým (4,65 g, 29,2 mmólov) v dimetylsulfoxide (12 ml) sa pridá k roztoku vyššie získaného 4-fluór-3-nitrobenzylalkoholu (1,0 g, 5,84 mmólov) a trietylamínu (4,07 ml, 29,2 mmólov) v dichlórmetáne (20 ml). Zmes sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti, reakčný roztok sa zriedi dietyléterom (150 ml), premyje sa vodou, 5% hydrogénsíranom draselným a vodou, vysuší bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestilovalo. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 5:1]. Získa sa tak 4-fluór-3-nitrobenzaldehyd (0,86 g, 87 %) ako bezfarebné kryštály, t. t. 37 až 38 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 7,51 (1 H, t, J = 9,4 Hz), 8,10 až 8,30 (1 H, m), 8,60 (1 H, dd, J = 7,4, 2,2 Hz) a 10,05 (1 H,s).

Zmes vyššie získaného 4-fluór-3-nitrbenzaldehydu (9,4 g, 66,8 mmólov), (karboetoxymetylén)trifenylfosfínu (2,2 g, 21,4 mmólov) a tetrahydrofuránu (100 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. Po ďalšom 3-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa táto zmes zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou (80 ml), vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak etylester 3-(4-fluór-3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (10,0 g, 41,6 mmólov, 62 %) ako žlté ihličky, t. t. 115 až 117 °C.

IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1709 (C=O) a 1637 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,337 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,491 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,17 až 4,32 (4 H, m), 6,379 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,082 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,603 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,657 (1 H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz) a 7,988 (1 H, d, J = 2,2 Hz). Pre $C_{11}H_{10}NO_4F$ vypočítané: 55,23 % C, 4,21 % H, 5,86 % N, nájdené: 55,29 % C, 4,15 % H, 5,67 % N.

10% Paládium na uhlí (0,5 g) sa pridá k roztoku vyššie získaného etylesteru 3-(4-fluór-3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (5 g, 20,9 mmólov) v etanole (100 ml). Táto zmes sa katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti 4 hodiny. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml). Pridá sa 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (7 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s dietyléterom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(4-amino-3-fluórfenyl)propiónovej kyseliny (4,8 g, 19,4 mmólov, 93 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 105 až 115 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1730 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 1,031 (3 H, t, J= 7,2 Hz), 2,579 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 2,822 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,960 (2 H, q, J = 7,2 Hz) a 7,08 až 7,23 (3 H, m). Pre $C_{11}H_{15}NO_2ClF$ vypočítané: 53,34 % C, 6,10 % H, 5,65 % N, nájdené: 53,27 % C, 5,93 % H, 5,58 % N.

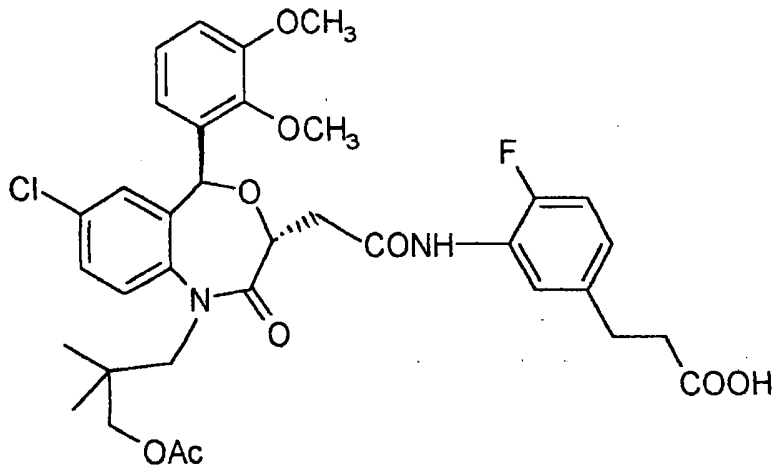
6) Tionylchlorid (13,7 g) a N,N-dimetylformamid (0,2 ml) sa pridajú k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (20 g), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v tetrahydrofuráne (200 ml) a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa za zníženého tlaku zahustil a zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (100 ml). Tento roztok sa prikvapkal k suspenzii hydrochloridu etylesteru 3-(3-amino-4-fluórfenyl)propiónovej kyseliny (10,5 g), ktorý sa získal v príklade 53 ad 5), trietylamínu (10,7 g) a tetrahydrofuránu (100 ml) v priebehu 30 minút za miešania pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa mieša 30 minút, zriedi sa etylacetátom (50 ml), premyje sa postupne 5% hydrogénsíranom draselným, vodným nasýteným hydrogénuhličitanom sodným a vodou a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku zahustilo a zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent:

zmes hexánu s etylacetátom v pomere 2:1). Získa sa tak etylester 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-7-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-fluórfenyl]propiónovej kyseliny (24,3 g, 91 %) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,956 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,227 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,026 (3 H,s), 2,580 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,77 až 2,97 (3 H, m), 3,060 (1 H, dd, J = 7,0, 16,3 Hz), 3,548 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,621 (3 H, s), 3,723 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,868 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,115 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,409 (1 H, dd, J = 5,6, 6,8 Hz), 4,584 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,295 (1 H,s), 6,653 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 6,83 až 7,42 (7 H, m), 7,95 až 8,05 (1 H, m) a 8,138 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

7) 1N Hydroxid sodný (80 ml) sa pridá k roztoku etylesteru 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-actoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-7-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,0-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-fluórfenyl]propiónovej kyseliny (24,3 g), ktorý sa získal v príklade 53 ad 6), v etanole (160 ml) a vzniknutá zmes sa mieša 1,5 hodiny pri 60 °C. Reakčný roztok sa ochladí, pridá sa voda (50 ml) a zmes sa extrahuje éterom (30 ml). K vodnej vrstve sa na zneutralizovanie pridá 1N kyselina chlorovodíková a získaná zmes sa extrahuje etylacetátom, premyje vodou a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku zahustilo. Zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi etanolu s vodou (2:1). Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]-propiónová kyselina (15,7 g, 70 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 151 až 152 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,67 (3 H, s), 1,07 (3 H, s), 2,57 až 2,72 (2 H, m), 2,78 až 3,25 (5 H, m), 3,398 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,615 (3 H, s), 3,628 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 4,38 až 4,55 (2 H, m), 6,195 (1 H, s), 6,638 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,83 až 7,45 (7 H, m) a 7,92 až 8,15 (2 H, m). Pre $C_{33}H_{36}N_2O_8ClF$ vypočítané: 61,63 % C, 5,64 % H, 4,36 % N, nájdené: 61,72 % C, 5,79 % H, 4,13 % N.

Príklad 54

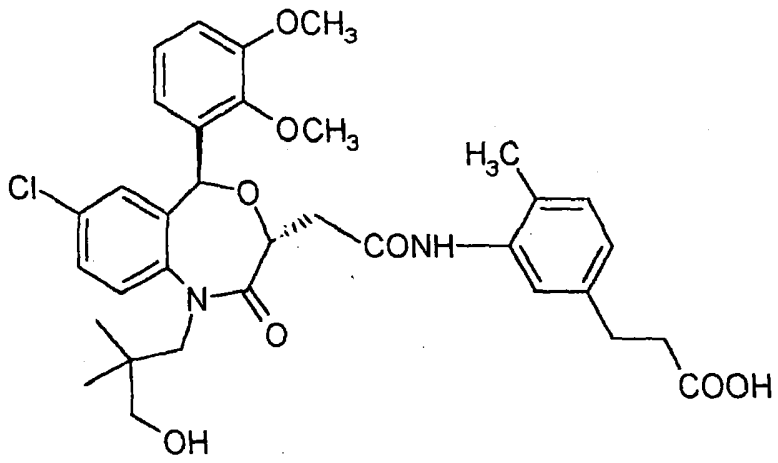
3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-fluórfenyl]propiónová kyselina



Acetylchlorid (0,13 g) a pyridín (0,16 g) sa pridajú k roztoku 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-fluórfenyl]propiónovej kyseliny (0,3 g), ktorá sa pripravila v príklade 53 ad 7), v etylacetáte (6 ml) a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. K reakčnému roztoku sa pridá voda (8 ml) a zmes sa ďalej miešala 3 hodiny. Reakčný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a vysušil sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku zahustilo a zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes metylénchloridu s metanolom v pomere 20:1). Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-fluórfenyl]propiónová kyselina (0,21 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (3 H, s), 1,020 (3 H,s), 2,023 (3 H, s), 2,638 (2 H, t, J= 7,4 Hz), 2,75 až 2,96 (3 H, m), 3,066 (1 H, dd, J = 7,4, 14,7 Hz), 3,546 (1 H,d, J = 14,0 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,723 (1 H,d, J = 11,0 Hz), 3,867 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,890 (3 H,s), 4,408 (1 H, dd, J = 5,6, 7,3 Hz), 4,581 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,294 (1 H, s), 6,653 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 6,83 až 7,45 (8 H, m) a 7,95 až 8,18 (2 H, m).

Príklad 55

3-[3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metylfenyl]propióno-vá kyselina



1) Roztok 4-metyl-3-nitrobenzoovej kyseliny (2,0 g) a N-metylmorfolínu (1,34 g) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa ochladí na -10 °C. K tomuto roztoku sa pridá etylester chlórmravčej kyseliny (1,44 g) a tetrahydridoboritan sodný (1,6 g). Potom sa prikvapkal metanol (16 ml). Reakčný roztok sa mieša 40 minút pri teplote miestnosti, pridá sa voda (100 ml) a výsledný roztok sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na silikagéli (eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 3:1, potom 1:1). K roztoku výsledného oleja (1,5 g) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pridá oxid manganičitý (2,0 g) a zmes sa mieša 20 hodín pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa sfiltroval, filtrát sa zahustí a zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 4:1). Získa sa tak 4-metyl-3-nitrobenzaldehyd (0,5 g) ako bezfarebné kryštály. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,708 (3 H, s), 7,554 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 8,031 (1 H, dd, J = 1,6, 7,6 Hz), 8,462 (1 H, d, J = 1,6 Hz) a 10,046 (1 H,s).

2) Hydrid sodný (0,15 g, 60 %) sa pridá k roztoku 4-metyl-3-nitrobenzaldehydu (0,5 g), ktorý sa získal v príklade 54 ad 1), a etylesteru dietylfosfónoctovej kyseliny (0,8 g) v tetrahydrofuráne (15 ml) a zmes sa mieša 90 minút pri teplote miestnosti. Po rozložení reakčného roztoku sa k nemu pridá 1N kyselina chlorovodíková a výsledný roztok sa extrahuje etylacetátom, premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 4:1). Získa sa tak etylester 4-metyl-3-nitroškoricovej kyseliny (0,55 g) ako bezfarebné kryštály. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,340 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,629 (3 H, s), 4,283 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 6,495 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,331 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 až 7,73 (2 H, m) a 8,124 (1 H, d, J = 1,8 Hz).

3) 10% Paládium na uhlí (0,1 g) sa pridá k roztoku etylesteru 4-metyl-3-nitroškoricovej kyseliny (0,5 g), ktorý sa získal v príklade 55 ad 2), v etanole (15 ml) a zmes sa mieša 3,5 hodiny v prúde vodíka. Reakčný roztok sa sfiltroval a k filtrátu sa pridala kyselina chlorovodíková (4N roztok v etylacetáte). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(3-amino-4-metylfenyl)propiónovej kyseliny (0,52 g) ako kryštály. ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 1,231 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,555 (3 H,s), 2,599 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 2,943 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 4,108 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,12 až 7,28 (2 H, m) a 7,436 (1 H, s).

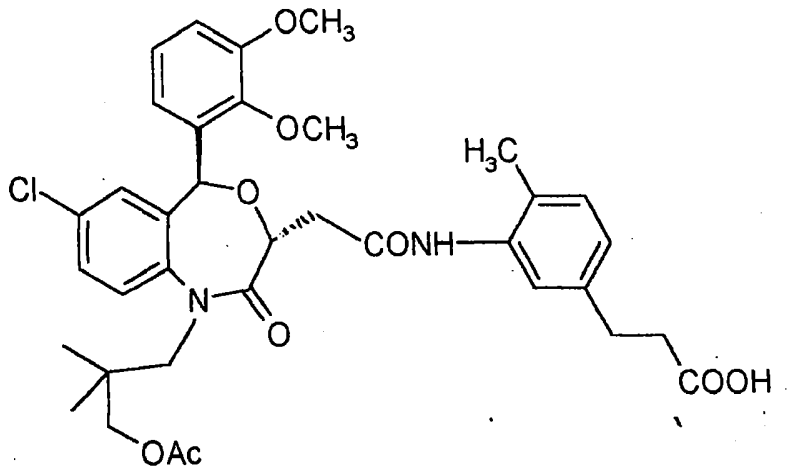
4) Tionylchlorid (0,06 a N,N-dimetylformamid (0,1 ml) sa pridajú k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,9 g), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v tetrahydrofuráne (20 ml) a získaná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa za zníženého tlaku zahustí, pridá sa toluén (20 ml) a roztok sa opäť zahustí. Roztok zvyšku v tetrahydrofuráne (15 ml) sa prikvapkal do roztoku hydrochloridu etylesteru 3-(3-amino-4-metylfenyl)-propiónovej kyseliny (0,5 g), ktorý sa získal v príklade 55 ad 3), trietylamínu (0,88 ml) a tetrahydrofuránu (15 ml) v priebehu 5 minút za miešania a pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa mieša 30 minút, zriedi sa etylacetátom (80 ml), premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a vodným roztokom hydrogénuhličitanu

sodného, premyje sa vodou, vysuší bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa oddestilovalo. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 3:1 až 3:2). Získa sa tak etylester 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylfenyl]propiónovej kyseliny (1,1 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,958 (3 H, s), 1,022 (3 H,s), 1,231 (3 H,t, J = 7,0 Hz), 2,204 (3 H, s), 2,183 (3 H,s), 2,584 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,71 až 2,97 (3 H, m), 3,073 (1 H, dd, J = 7,6, 14,0 Hz), 3,537 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,723 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,868 (1 H,d, J = 11,4 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,117 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,33 až 4,48 (1 H, m), 4,563 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,290 (1 H, s), 6,648 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,84 až 7,38 (7 H, m) a 7,65 až 7,78 (2 H, m).

5) 1N Hydroxid sodný (6 ml) sa pridá k roztoku etylesteru 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylfenyl]propiónovej kyseliny (1,0 g), ktorý sa získal v príklade 55 ad 4), v etanole (10 ml) a zmes sa mieša 40 minút pri 60 °C. K reakčnému roztoku sa pridá voda (30 ml) a tento roztok sa extrahuje éterom. Vodná vrstva sa zneutralizuje 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným, zahustila a zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (zmesou metylénchloridu s metanolom v pomere 15:1). Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metylfenyl]propiónová kyselina (0,78 g) ako bezfarebné kryštály, t. t. 154 až 155 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,655 (3 H, s), 1,047 (1 H, s), 2,170 (3 H, s), 2,618 (2 H, t, J = 8,4 Hz), 2,75 až 3,12 (4 H, m), 3,173 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,392 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,602 (3 H, s), 3,623 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,37 až 4,55 (2 H, m), 6,189 (1 H, s), 6,637 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 6,87 až 7,42 (6 H, m) a 7,55 až 7,68 (2 H, m).

Príklad 56

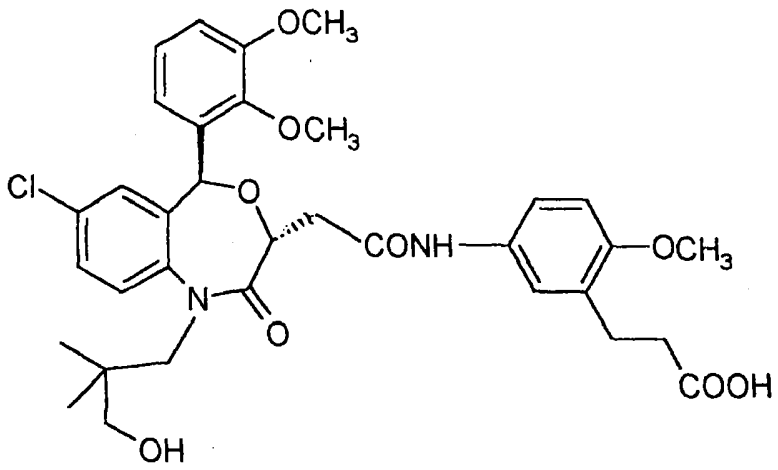
3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metylfenyl]propiónová kyselina



3-[3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metylfenyl]-propiónová kyselina (0,5 g), ktorá sa získala v príklade 55 ad 5), sa nechá zreagovať podľa spôsobu syntézy, ktorý je uvedený v príklade 54. Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metylfenyl]propiónová kyselina (0,39 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,955 (3 H, s), 1,017 (3 H,s), 2,021 (3 H, s), 2,171 (3 H, s), 2,25 až 3,15 (6 H, m), 3,536 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,613 (3 H, s), 3,713 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,867 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,889 (3 H, s), 4,35 až 4,47 (1 H, m), 4,556 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,291 (1 H, s), 6,651 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 6,85 až 7,38 (6 H, m) a 7,750 (2 H, d, J = 9,8 Hz).

Príklad 57

3-[5-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-metoxyfenyl]propiónová kyselina



1) Jódmetán (3,8 g) a hydrid sodný (0,93 g) sa pridajú k roztoku 2-hydroxy-5-nitrobenzaldehydu (3,0 g) v N,N-dimetylformamide (20 ml) a získaná zmes sa mieša 1,5 hodiny pri 60 °C. K reakčnému roztoku sa pridá 1N kyselina chlorovodíková a získaný roztok sa extrahuje etylacetátom, premyje sa vodou, vysuší bezvodým síranom sodným a zahustí. K roztoku zvyšku (3,0 g) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa pridá etylester dietylfosfónoctovej kyseliny (4,2 g) a hydrid sodný (0,82 g, 60 %) a zmes sa mieša 30 minút pri teplote 60 °C. Reakčný roztok sa zriedi pridaním etylacetátu (50 ml), premyje sa 5% hydrogénsíranom draselným, vysuší bezvodým síranom sodným a zahustí sa. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 4:1). Získa sa tak etylester 2-metoxy-5-nitroškoricovej kyseliny (2,0 g) ako bezfarebné kryštály. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,353 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,016 (3 H,s), 4,288 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 6,614 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 7,002 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,942 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 8,257 (1 H, dd, J = 2,8, 9,0 Hz) a 8,422 (1 H, d, J= 2,8 Hz).

2) 10% Paládium na uhlí (0,5 g) sa pridá k roztoku etylesteru 2-metoxy-5-nitroškoricovej kyseliny (1,8 g), ktorý sa získal v príklade 57 ad 1), v etanole (40 ml) a získaná zmes sa mieša 1,5 hodiny pri teplote miestnosti v prúde vodíka. Reakčný roztok sa sfiltroval a k nemu sa pridala kyselina chlorovodíková (etylacetátový roztok, 4N). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(5-amino-2-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny (1,7 g, šedobiele ihličky). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 1,234 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,566 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,85 až 3,02 (2 H, m), 3,823 (3 H, s), 4,120 (2 H,q, J = 7,2 Hz), 6,75 až 6,88 (1 H, m) a 7,15 až 7,45 (2 H, m).

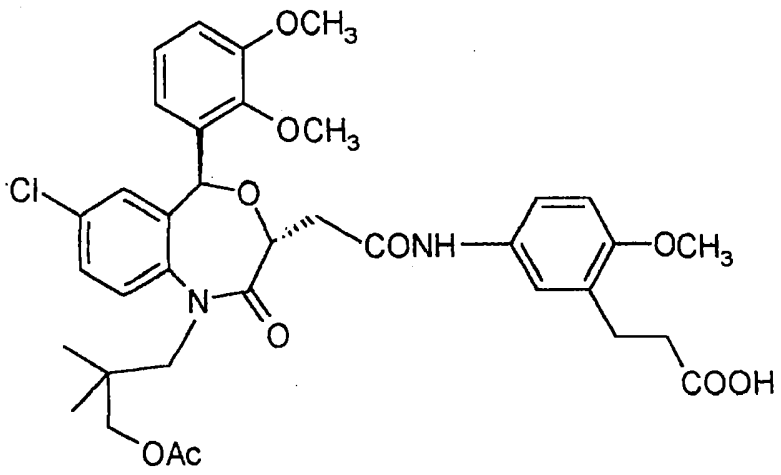
3) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a hydrochlorid etylesteru 3-(5-amino-2-metoxyfenyl)-propiónovej kyseliny (0,55 g), ktorý sa získal v príklade 57 ad 2), sa nechá zreagovať podľa spôsobu syntézy v príklade 5. Získa sa tak etylester 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metoxyfenyl]propiónovej kyseliny (1,2 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,956 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 1,276 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,025 (3 H,s), 2,52 až 3,05 (6 H, m), 3,533 (1 H, d, J= 14,0 Hz), 3,617 (3 H,s), 3,729 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,122 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,111 (1 H, t, J = 7,0 Hz), 4,559 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 6,293 (1 H, s), 6,636 (1 H,d, J = 2,0 Hz), 6,859 (1 H,d, J = 9,0 Hz), 6,95 až 7,42 (7 H, m) a 7,658 (1 H, s).

4) Etylester 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metoxyfenyl]propiónovej kyseliny (1,2 g), ktorý sa získal v príklade 57 ad 3), sa hydrolyzuje 1N hydroxidom sodným (10 ml). Získa sa tak 3-[5-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-metoxyfenyl]propiónová kyselina (0,72 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,653 (3 H, s), 1,046 (3 H, s), 2,45 až 3,08 (6 H, m), 3,184 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,384 (1 H, d, J= 14,2

Hz), 3,610 (3 H, s), 3,620 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,795 (3 H, s), 3,891 (3 H, s), 4,38 až 4,55 (2 H, m), 6,179 (1 H, s), 6,621 (1 H, d, J ´1,8 Hz), 6,768 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 až 7,45 (7 H, m) a 7,819 (1 H, s).

Príklad 58

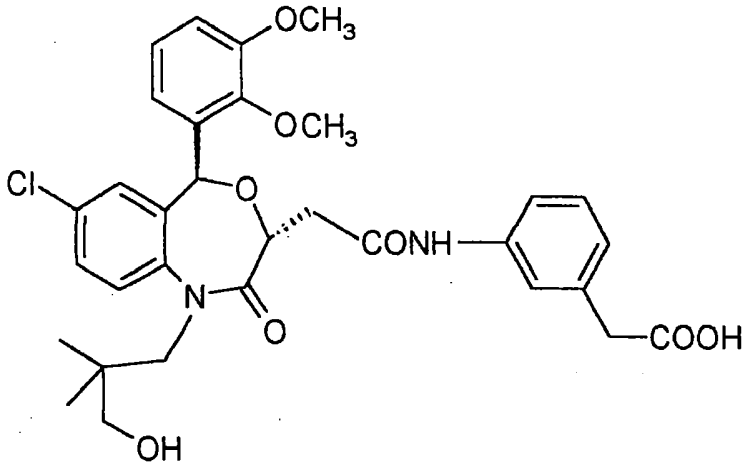
3-[5-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-metoxyfenyl]propiónová kyselina



3-[5-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-metoxyfenyl]-propiónová kyselina (0,6 g), ktorá sa získala v príklade 57 ad 4), sa nechá zreagovať podľa spôsobu syntézy v príklade 54. Získa sa tak 3-[5-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-metoxyfenyl]propiónová kyselina (0,4 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,947 (3 H, s), 1,013 (3 H, s), 2,010 (3 H, s), 2,45 až 3,15 (6 H, m), 3,532 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,733 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,792 (3 H, s), 3,864 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,887 (3 H, s), 4,431 (1 H, dd, J = 5,6, 7,6 Hz), 4,548 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,287 (1 H,s), 6,638 (1 H, br), 6,757 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 6,95 až 7,45 (7 H, m) a 7,957 (1 H, s).

Príklad 59

3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyloctová kyselina



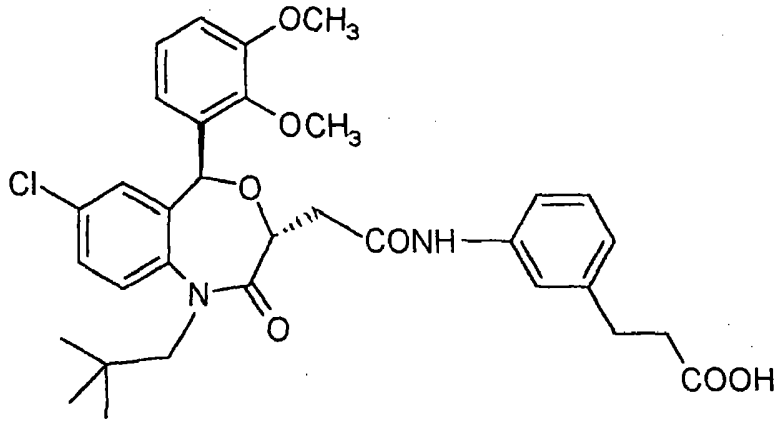
1) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa premenila na chlorid kyseliny spôsobom podľa príkladu 53 a ten sa nechal zreagovať s hydrochloridom metylesteru 3-aminofenyloctovej kyseliny (0,43 g). Získa sa tak metylester 3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyloctovej kyseliny (0,85 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,959 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 2,025 (3 H, s), 2,812 (1 H, dd, J = 5,6, 14,1 Hz), 3,002 (1 H, dd, J = 7,2, 14,1 Hz), 3,538 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,608 (2 H, s), 3,620 (3 H, s), 3,690 (3 H,s), 3,732 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,870 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,403 (1 H, dd, J = 5,8, 7,2 Hz), 4,564 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,299 (1 H, s), 6,645 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,95 až 7,48 (9 H, m) a 7,847 (1 H, br).

2) Metylester 3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyloctovej kyseliny (0,8 g), ktorý sa získal v príklade 59 ad 1), sa alkalicky hydrolyzoval podľa spôsobu z príkladu 53. Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-

(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyloctová kyselina (0,27 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,645 (3 H,s), 1,035 (3 H, s), 2,809 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 3,016 (1 H, dd, J = 7,8, 14,2 Hz), 3,173 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,368 (1 H,d, J = 14,6 Hz), 3,604 (3 H, s), 3,626 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,887 (3 H, s), 4,38 až 4,54 (2 H, m), 6,177 (1 H, s), 6,617 (1 H,d, J = 2,0 Hz), 6,93 až 7,48 (9 H, m) a 8,007 (1 H, br).

Príklad 60

3-[3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina

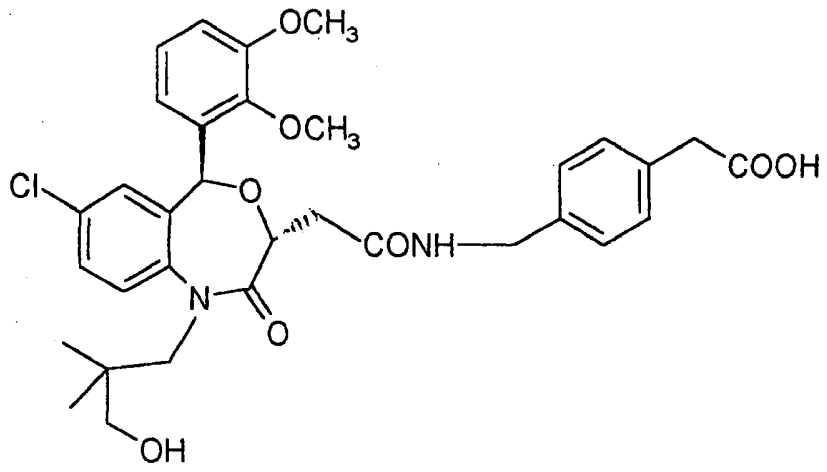


1) (3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g) sa premenila na chlorid kyseliny podľa spôsobu z príkladu 53, ktorý sa nechal zreagovať so zlúčeninou (0,55 g), ktorá sa získala v príklade 35 ad 1). Získa sa tak etylester 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónovej kyseliny (1,1 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (9 H, s), 1,237 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,601 (2 H, t, J= 7,2 Hz), 2,73 až 3,08 (4 H, m), 3,361 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,628 (3 H,s), 3,894 (3 H, s), 4,128 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,408 (1 H, dd, J = 5,6, 7,3 Hz), 4,512 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,308 (1 H, s), 6,619 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,88 až 7,43 (9 H, m) a 7,884 (1 H, br).

2) 1N Hydroxid sodný (10 ml) sa pridá k roztoku etylesteru 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónovej kyseliny (1,0 g), ktorý sa získal v príklade 60 ad 1), v etanole (5 ml) a získaná zmes sa mieša 1 hodinu pri 60 °C. Reakčný roztok sa zriedi pridaním vody (30 ml), zneutralizuje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa etylacetátom. Organická vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom sodným a zahustila. Kryštály, ktoré sa zo zvyšku získali, sa prekryštalizujú zo zmesi etylacetátu s hexánom. Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina (0,9 g) ako bezfarebné kryštály, t. t. 172 až 173 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,943 (9H, s), 2,646 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,73 až 3,13 (4 H, m), 3,357 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 3,625 (3 H, s), 3,888 (3 H,s), 4,428 (1 H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 4,492 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 6,299 (1 H, s), 6,619 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,88 až 7,42 (9 H, m) a 8,148 (1 H, s).

Príklad 61

4-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyloctová kyselina



1) Difenylfosforylazid (0,65 g, 2,38 mmólov) sa pridal k zmesi 4-(metoxykarbonylmetyl)fenyloctovej kyseliny (5 g, 0,024 mmólov), trietylamínu (3,0 g, 0,030 mmólov) a N,N-dimetylformamidu (50 ml) sa získaná zmes sa mieša 30

minút pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa nalial do vody a dvakrát sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Celá organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu draselného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a rozpúšťadlo sa oddestilovalo. Zvyšok sa rozpustil v toluéne (50 ml) a tento roztok sa zahrieval 1 hodinu pod spätným chladičom. Potom sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa rozpustil v *terc*-butanole (50 ml) a k tomuto roztoku sa pridal pyridín (3,8 g, 0,048 mmólov). Získaná zmes sa zahrievala 5 hodín pod spätným chladičom. Zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom v pomere 3:1]. Získa sa tak metylester 4-(*terc*-butoxykarbonylaminometyl)fenyloctovej kyseliny (3,2 g, 11,5 mmólov, 48 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3358 (NH), 1738, 1712 a 1699 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,456 (9/10 x 9H, s), 1,641 (1/10 x 9 H, s), 3,612 (2 H, s), 3,687 (3 H,s), 4,292 (9/10 x 2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,394 (1/10 x 2 H, d, J = 6,0 Hz), 4,76 až 4,90 (1 H, br) a 7,242 (4 H, m).

2) Zmes metylesteru 4-(*terc*-butoxykarbonylaminometyl)fenyloctovej kyseliny (3,2 g, 11,5 mmólov), ktorý sa získal v príklade 61 ad 1), a trifluóroctovej kyseliny (15 ml) sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Potom sa reakčný roztok za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (100 ml) a k nemu sa pridal 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (3 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa kryštalizoval zo zmesi etanolu s dietyléterom (10:1). Získa sa tak hydrochlorid metylesteru 4-(aminometyl)fenyloctovej kyseliny (1,8 g, 8,35 mmólov, 73 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 198 až 210 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3300 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1736 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 3,710 (3 H, s), 3,776 (2 H, s), 4,179 (2 H,s), 7,369 (2 H, d, J = 8,4 Hz) a 7,442 (2 H, d, J = 8,4 Hz).

3) Dietylkyanfosfonát (0,38 g, 2,30 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-

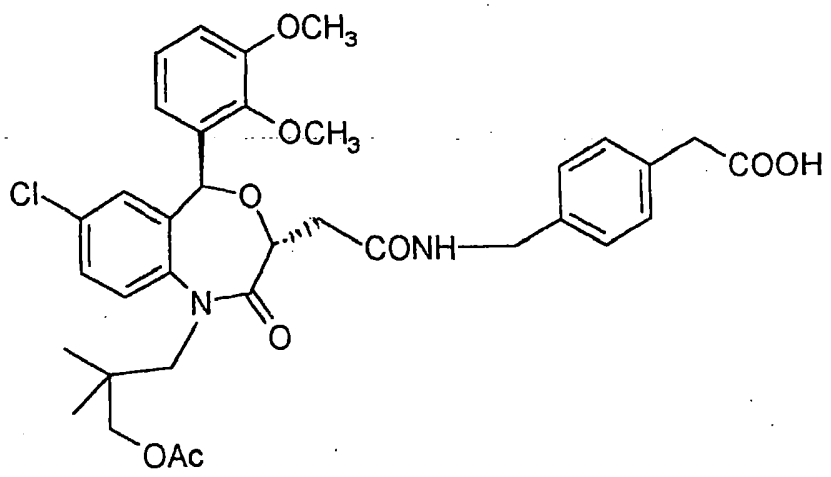
oxo-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 2,09 mmólov) a hydrochloridu metylesteru 4-(aminometyl)fenyloctovej kyseliny (0,47 g, 2,20 mmólov), ktorý sa získal v príklade 61 ad 2), v N,N-dimetylformamide (10 ml). Nasleduje pridanie trietylamínu (0,53 g, 5,23 mmólov). Táto zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:3). Získa sa tak metylester 4-[[[(3R,5S).7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyloctovej kyseliny (1,33 g, 2,08 mmólov, 100 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 159 až 161 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -198,9° (c = 0,16, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH, NH), 1738 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,637 (3 H, s), 1,046 (3 H, s), 2,687 (1 H, dd, J = 6,2, 14,6 Hz), 2,887 (1 H, dd, J = 7,2, 14,6 Hz), 3,136 (1 H, t, J = 11,0 Hz), 3,376 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,54 až 3,64 (1 H, m), 3,601 (3 H, s), 3,621 (2 H, s), 3,691 (3 H,s), 3,890 (3 H, s), 4,38 až 4,48 (4 H, m), 6,10 až 6,20 (1 H, br), 6,149 (1 H, s), 6,612 (1 H, s) a 6,98 až 7,35 (9 H, m). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_8Cl.0,3\ H_2O$ vypočítané: 63,36 % C, 6,19 % H, 4,35 % N, nájdené: 63,21 % C, 6,03 % H, 4,45 % N.

4) Zmes metylesteru 4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyloctovej kyseliny (1,2 g, 1,88 mmólov), ktorý sa získal v príklade 61 ad 3), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (4,1 ml) a etanolu (20 ml) sa mieša 1 hodinu pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyloctová kyselina (0,87 g, 1,39 mmólov 74 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 129 až 132 °C, $[\alpha]_D^{22}$

-208,8° (c = 0,21, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a OH), 1718 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,634 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 2,684 (1 H, dd, J= 5,8, 14,2 Hz), 2,883 (1 H, dd, J = 7,6, 14,2 Hz), 3,142 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,362 (1 H, d, J= 14,4 Hz), 3,516 (1 H, d, J= 12,0 Hz), 3,588 (3 H, s), 3,621 (2 H,s), 3,883 (3 H, s), 4,36 až 4,45 (4 H, m), 6,130 (1 H, s), 6,23 až 6,33 (1 H, br), 6,610 (1 H, d, J = 2,0 Hz) a 6,95 až 7,40 (9 H, m). Pre $C_{33}H_{37}N_2O_8Cl.H_2O$ vypočítané: 61,63 % C, 6,11 % H, 4,36 % N, nájdené: 61,82 % C, 6,18 % H, 4,25 % N.

Príklad 62

4-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyloctová kyselina

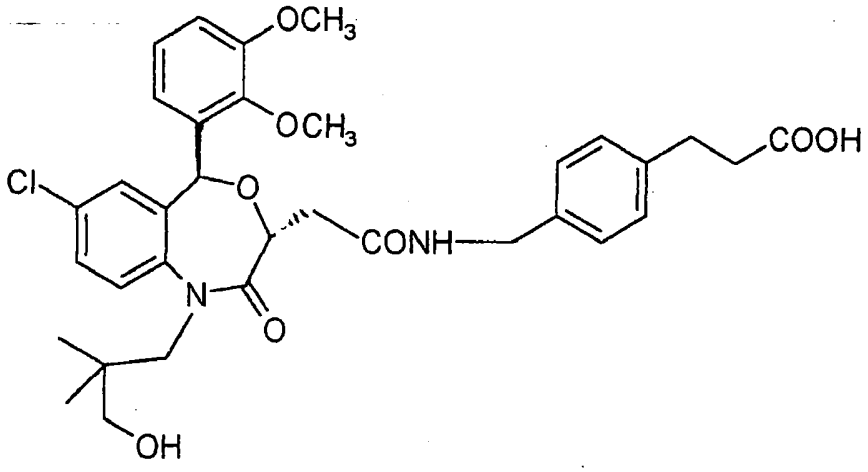


Acetylchlorid (3,5 g, 44,8 mmólov) sa pridal k zmesi 4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyloctovej kyseliny (8 g, 12,8 mmólov), ktorá sa získala v príklade 61 ad 4), pyridínu (4,6 g, 57,6 mmólov) a etylacetátu (100 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti, potom sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml) a zmes sa ďalej miešala 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s metanolom (20:1)]. Získa sa tak 4-[[[(3R,5S)-

1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetra hydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyloctová kyselina (4,5 g, 6,75 mmólov, 53 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -149,9° (c = 0,25, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH), 1732 a 1674 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,925 (3 H s), 1,000 (3 H,s), 2,020 (3 H, s), 2,683 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 2,874 (1 H, dd, J = 7,0, 14,6 Hz), 3,511 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,596 (3 H, s), 3,623 (2 H, s), 3,709 (1 H, d, J = 10,6 Hz), 3,850 (1 H, d, J = 10,6 Hz), 3,881 (3 H, s), 4,36 až 4,54 (4 H, m), 6,238 (1 H, s), 6,350 (1 H, br), 6,627 (1 H,d, J = 2,2 Hz) a 6,95 až 7,33 (9 H, m).

Príklad 63

3-[4-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]propiónová kyselina



1) 4-Aminometylbenzoová kyselina (10 g, 66,2 mmólov) sa rozpustila v 1N NaOH (70 ml). K tomuto roztoku sa pridal di-*terc*-butyl-hydrogénuhličitan (16 g, 74,4 mmólov) pri teplote miestnosti. Táto zmes sa mieša 6 hodín pri teplote miestnosti. Získaná zmes sa premyla éterom, vodná vrstva sa okyslila a dvakrát extrahovala etylacetátom (100 ml). Celý extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 4-(*terc*-butoxykarbonylaminometyl)benzoová kyselina (13,4 g, 53,3 mmólov,

81 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 162 až 164 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3356 (NH), 3400 až 2400 (COOH) a 1684 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,471 (9 H, s), 4,396 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,90 až 5,05 (1 H, br), 7,384 (2 H, d, J = 8,4 Hz) a 8,069 (2 H, d, J = 8,4 Hz). Pre $C_{13}H_{17}NO_4$ vypočítané: 62,14 % C, 6,82 % H, 5,57 % N, nájdené: 62,27 % C, 6,60 % H, 5,52 % N.

2) Karbonyldiimidazol (9,5 g, 58,6 mmólov) sa pridá k roztoku 4-(*terc*-butoxykarbonylaminometyl)benzoovej kyseliny (13,4 g, 53,3 mmólov), ktorá sa získala v príklade 63 ad 1), v tetrahydrofuráne (100 ml) pri teplote miestnosti. Po 6-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridala horečnatá soľ mono-etylesteru kyseliny malónovej (9,2 g, 32,0 mmólov). Táto zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml), dvakrát sa premyje vodným nasýteným chloridom amonným, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [elúcia zmesou hexánu s etylacetátom (2:1)]. Získa sa tak etylester 3-[4-(*terc*-butoxykarbonylaminometyl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (17 g, 52,9 mmólov, 99 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 3300 (široký pás, NH), 1738, 1720 a 1687 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,256 (3 H, t, J= 6,8 Hz), 1,462 (9 H, s), 3,975 (6/7 x 2 H, s), 4,209 (6/7 x 2 H, q, J = 6,8 Hz), 4,265 (6/7 x 2 H, q, J= 6,8 Hz), 4,377 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 4,925 (1 H, br), 5,649 (1/7 x 1 H, s), 7,328 (1/7 x 2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,387 (6/7 x 2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,740 (1/7 x 2 H, d, J = 8,0 Hz) a 7,912 (6/7 x 2 H, d, J = 8,0 Hz). Pre $C_{17}H_{23}NO_5$ vypočítané: 63,54 % C, 7,21 % H, 4,36 % N, nájdené: 63,34 % C, 7,14 % H, 4,46 % N.

3) Tetrahydridoboritan sodný (3 g, 79,3 mmólov) sa pridá k roztoku etylesteru 3-[4-(*terc*-butoxykarbonylaminometyl)fenyl]-3-oxopropiónovej kyseliny (17 g, 52,9 mmólov), ktorý sa získal v príklade 63 ad 2), v etanole (200 ml) pri 0 °C. Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa zmes zriedi etylacetátom (300 ml) a premyje sa vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení síranom sodným sa zvyšok vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (2:1)]. Získa sa tak etylester

3-[4-(*terc*-butoxykarbonylaminometyl)fenyl]-3-hydroxypropiónovej kyseliny (7,2 g, 22,3 mmólov, 42 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH a NH), 1714 a 1693 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,268 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,458 (9 H, s), 2,64 až 2,82 (2 H, m), 4,187 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,299 (2 H, d, J = 5,8 Hz), 4,80 až 4,90 (1 H, br), 5,122 (1 H, dd, J = 5,2, 7,8 Hz), a 7,25 až 7,40 (4 H, m). Pre $C_{17}H_{25}NO_5$.0,2 H_2O vypočítané: 62,44 % C, 7m83 % H, 4,28 % N, nájdené: 62,56 % C, 7,64 % H, 4,36 % N.

4) Zmes etylesteru 3-[4-(*terc*-butoxykarbonylaminometyl)fenyl]-3-hydroxypropiónovej kyseliny (6,4 g, 19,8 mmólov), ktorý sa získal v príklade 63 ad 3), trietylamínu (2,4 g, 13,8 mmólov), metánsulfonylchloridu (2,5 g, 21,8 mmólov) a etylacetátu (70 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. Potom sa pridal 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (3,3 g, 21,8 mmólov) a táto zmes sa mieša 30 minút. Získaná zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:1)]. Získa sa tak etylester 3-[4-(*terc*-butoxykarbonylaminometyl)fenyl]-2-propénovej kyseliny (4,8 g, 15,7 mmólov, 79 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3354 (NH) a 1712 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,339 (3 H, t, J= 7,2 Hz), 1,462 (6 H, s), 4,21 až 4,35 (4 H, m), 4,82 až 4,96 (1 H, br), 6,421 (1 H, d, J= 16,2 Hz), 7,302 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 7,496 (2 H, d, J= 8,2 Hz) a 7,671 (1 H, d, J = 16,2 Hz).

5) 10% Paládium na uhlí (0,3 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-[4-(*terc*-butoxykarbonylaminometyl)fenyl]-2-propénovej kyseliny (3,5 g, 11,5 mmólov), ktorý sa získal v príklade 63 ad 4) v etanole (100 ml). Zmes sa katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti cez noc, katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustí. Získa sa tak etylester 3-[4-(*terc*-butoxykarbonylaminometyl)fenyl]propiónovej kyseliny (2,8 g, 9,11 mmólov, 79 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3354 (NH) a 1714 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,236 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,458 (9 H,s), 2,597 (2 H, t, J= 7,0 Hz), 2,934 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 4,125 (2 H, q, J = 7,0 Hz),

3,277 (2 H, d, J= 5,8 Hz), 4,70 až 4,80 (1 H, br) a 7,14 až 7,23 (4 H, m). Pre $C_{17}H_{25}NO_4$ vypočítané: 66,43 %C, 8,220 % H, 4,56 % N, nájdené: 66,22 % C, 7,99 % H, 4,30 % N.

6) Zmes etylesteru 3-[4-(*terc*-butoxykarbonylaminometyl)fenyl]propiónovej kyseliny (2,8 g, 9,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 63 ad 5) a trifluóroctovej kyseliny (10 ml) sa mieša 10 minút pri teplote miestnosti. Výsledný roztok sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (100 ml) a k výslednému roztoku sa pridal 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (3 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa kryštalizoval z dietyléteru. Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-[4-(aminometyl)fenyl]propiónovej kyseliny (1,8 g, 7,39 mmólov, 81 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 202 až 206 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3300 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1736 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 1,130 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,670 (2 H, t, J= 7,4 Hz), 2,923 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 4,050 (2 H, q, J= 7,4 Hz), 4,110 (2 H, s), 7,289 (2 H, d, J = 8,4 Hz) a 7,356 (2 H, d, J= 8,4 Hz).

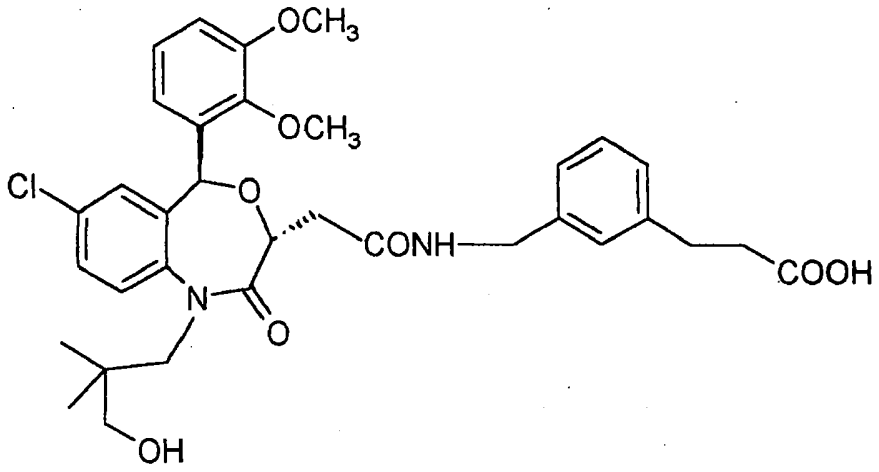
7) Dietylkyanfosfonát (0,37 g, 2,29 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 2,09 mmólov) a hydrochloridu etylesteru 3-[4-(aminometyl)fenyl]propiónovej kyseliny (0,53 g, 2,19 mmólov), ktorý sa získal v príklade 63 ad 6), v N,N-dimetylformamide (10 ml). Nasleduje pridanie trietylamínu (0,58 g, 5,73 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak etylester 3-[4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]propiónovej kyseliny (1,23 g, 1,84 mmólov, 88 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 172 až 174 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -192,5° (c = 0,18, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH a NH), 1732

a 1658 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,639 (3 H, s), 1,048 (3 H, s), 1,240 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,601 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,686 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 2,876 (1 H, dd, J = 6,8, 14,2 Hz), 2,940 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,05 až 3,19 (1 H, m), 3,379 (1 H, d, J= 14,2 Hz), 3,54 až 3,64 (1 H, m), 3,599 (3 H, s), 3,892 (3 H, s), 4,130 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,35 až 4,51 (4 H, m), 6,08 až 6,11 (1 H, br), 6,150 (1 H, s), 6,608 (1 H, d, J= 1,8 Hz) a 6,96 až 7,41 (9 H, m). Pre $C_{36}H_{43}N_2O_8Cl$ vypočítané: 64,81 %C, 6,50 % H, 4,20 % N, nájdené: 64,59 % C, 6,46 % H, 4,34 % N.

8) Zmes etylesteru 3-[4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]propiónovej kyseliny (1 g, 1,50 mmólov), ktorý sa získal v príklade 63 ad 7), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3,5 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 1 hodinu pri 60 °C. Táto zmes sa zriedila vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Tento extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s metanolom (2:1)]. Získa sa tak 3-[4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]propiónová kyselina (0,76 g, 1,19 mmólov, 79 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -182,7° (c = 0,25, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1716 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,641 (3 H, s), 1,031 (3 H, s), 2,641 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,684 (1 H, dd, J = 6,0, 14,4 Hz), 2,874 (1 H, dd, J = 7,6, 14,4 Hz), 2,938 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,147 (1 H, d, J= 11,6 Hz), 3,377 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,579 (1 H, d, J= 11,6 Hz), 3,588 (3 H, s), 3,885 (3 H, s), 4,36 až 4,46 (4 H, m), 6,131 (1 H, s), 6,20 až 6,30 (1 H, br), 6,603 (1 H, d, J= 2,0 Hz) a 6,96 až 7,35 (9 H, m). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_8Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 63,01 % C, 6,22 % H, 4,32 % N, nájdené: 63,17 %C, 6,42 % H, 4,22 % N.

Príklad 64

3-[3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]propiónová kyselina

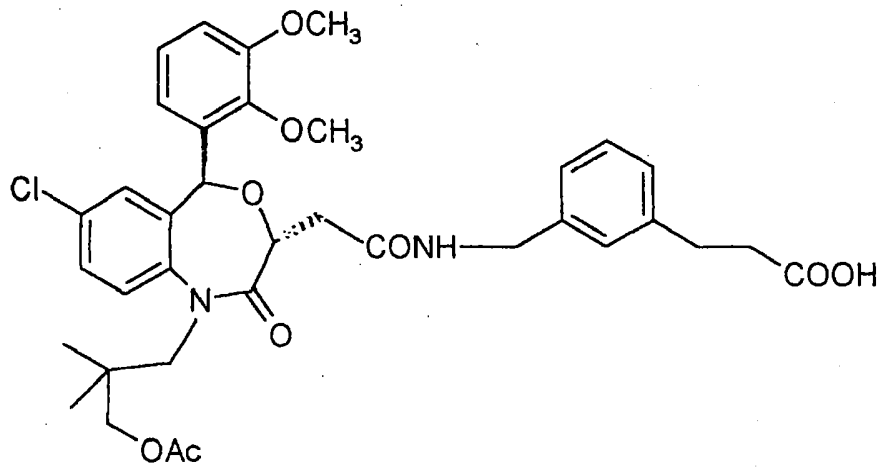


1) Dietylkyanfosfonát (0,41 g) a trietylamín (0,8 ml) sa pridajú k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g) a hydrochloridu etylesteru 3-[3-(aminometyl)fenyl]propiónovej kyseliny (0,56 g) v N,N-dimetylformamide (12 ml) a zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa zriedi pridaním etylacetátu (50 ml), premyje sa postupne 5% hydrogénsíranom draselným, nasýteným hydrogénuhličitanom sodným a vodou a vysuší sa bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku zahustilo a zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: zmes hexánu s etylacetátom a metanolom v pomere 30:20:1). Získa sa tak etylester 3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]propiónovej kyseliny (1,15 g) ako bezfarebné kryštály, t. t. 94 až 95 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,640 (3 H, s), 1,044 (3 H, s), 1,235 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,55 až 3,25 (7 H, m), 3,385 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,600 (3 H, s), 3,888 (3 H, s), 4,125 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,26 až 4,52 (3 H, m), 6,153 (1 H, s), 6,607 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 6,92 až 7,45 (9 H, m).

2) 1N Hydroxid sodný (5 ml) sa pridá k roztoku etylesteru 3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]propiónovej kyseliny (1,0 g), ktorý sa získal v príklade 64 ad 1), v tetrahydrofuráne (5 ml) a metanole (10 ml). Táto zmes sa mieša 40 minút pri 60 °C. Reakčný roztok sa zriedi pridaním vody (50 ml), extrahuje sa éterom, vodná vrstva sa zneutralizuje 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa etylacetátom. Organická vrstva sa premyla vodou a vysušila bezvodým síranom sodným. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku zahustilo, kryštály, ktoré sa získali zo zvyšku, sa rekryštalizovali zo zmesi etylacetátu s hexánom. Získa sa tak 3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-acetyl]aminometyl]fenyl]propiónová kyselina (0,82 g) ako bezfarebné kryštály, t. t. 177 až 178 °C. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,647 (3 H, s), 1,040 (3 H,s), 2,55 až 3,05 (8 H, m), 3,176 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,395 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,590 (3 H, s), 3,594 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,888 (3 H, s), 4,22 až 4,57 (4 H, m), 6,128 (1 H,s), 6,17 až 6,32 (1 H, m), 6,620 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 6,94 až 7,45 (9 H, m).

Príklad 65

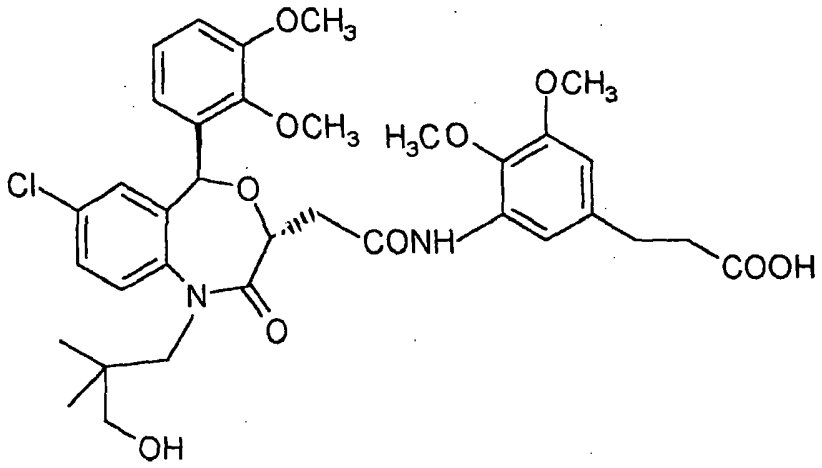
3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]propiónová kyselina



3-[3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]propiónová kyselina (0,4 g), ktorá sa získala v príklade 64 ad 2), sa nechá zreagovať a spracuje sa podľa spôsobu z príkladu 54. Získa sa tak 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]fenyl]propiónová kyselina (0,34 g) ako bezfarebný amorfný prášok. ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,930 (3 H, s), 0,998 (3 H, s), 2,013 (3 H,s), 2,57 až 2,98 (6 H, m), 3,531 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,596 (3 H, s), 3,720 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,851 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,879 (3 H, s), 4,25 až 4,47 (3 H, m), 4,534 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,244 (1 H, s), 6,25 až 6,35 (1 H, m), 6,623 (1 H, br) a 6,92 až 7,38 (9 H, m).

Príklad 66

3-[5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3,4-dimetoxyfenyl]propiónová kyselina



1) Zmes 5-nitrovanilínu (10 g, 50,7 mmólov), uhličitanu draselného (10,5 g, 76,1 mmólov), jódmetánu (7,9 g, 55,8 mmólov) a N,N-dimetylformamidu (100 ml) sa mieša pri 40 °C cez noc. Táto zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa

rekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak 3,4-dimetoxy-5-nitrobenzaldehyd (5,1 g, 24,2 mmólov, 47 %) ako bezfarebné hranolky. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1703 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 4,005 (3 H, s), 4,084 (3 H, s), 7,628 (1 H, t, J = 1,8 Hz), 7,842 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 9,923 (1 H, s). Pre $C_9H_9NO_5$ vypočítané: 51,19 % C, 4,30 % H, 6,63 % N, nájdené: 51,24 % C, 4,11 % H, 6,57 % N.

2) Roztok trietylfosfónoctovej kyseliny (5,9 g, 26,5 mmólov) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pridal k zmesi 3,4-dimetoxy-5-nitrobenzaldehydu (5,08 g, 24,1 mmólov), ktorý sa získal v príklade 66 ad 1), hydridu sodného (1,2 g, 48,2 mmólov) a tetrahydrofuránu (50 ml) pri 0 °C. Po 1-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa reakcia zastaví 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného. Reakcia sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa nasýteným roztokom chlordu sodného, vysuší sa bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak etylester 3-3,4-dimetoxy-5-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (2,7 g, 9,60 mmólov, 40 %) ako svetložlté hranolky, t. t. 87 až 88 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1712 (C=O) a 1643 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,346 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 3,962 (3 H, s), 4,011 (3 H, s), 4,280 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,412 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,214 (1 H, d, J= 1,8 Hz), 7,498 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 7,594 (1 H, d, J = 15,8 Hz). Pre $C_{13}H_{15}NO_6$ vypočítané: 55,51 % C, 5,38 % H, 4,98 % N, nájdené: 55,32 % C, 5,53 % H, 4,93 % N.

3) 10% Paládium na uhlí (0,2 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(3,4-dimetoxy-5-nitrfofenyl)-2-propénovej kyseliny (2,7 g, 9,60 mmólov), ktorý sa získal v príklade 66 ad 2), v etanole (50 ml) a získaná zmes sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti za normálneho tlaku v atmosfére vodíka. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50ml) a 4N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (3 ml). Tento roztok sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa premyl zmesou dietyléteru s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(5-amino-3,4-dimetoxy-fenyl)-2-propiónovej kyseliny (2,5 g, 8,63 mmólov, 90 %) ako bezfarebný prášok, t.

t. 158 až 166 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2300 (široký pás, NH^+) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 1,009 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,562 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,789 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,742 (3 H, s), 3,672, 3,769 (celkom 3 H, každý s), 3,966 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,705 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 6,896 (1 H, s). Pre $C_{13}H_{20}NO_4Cl$ vypočítané: 53,89 % C, 6,96 % H, 4,83 % N, nájdené: 53,63 % C, 6,96% H, 4,75 % N.

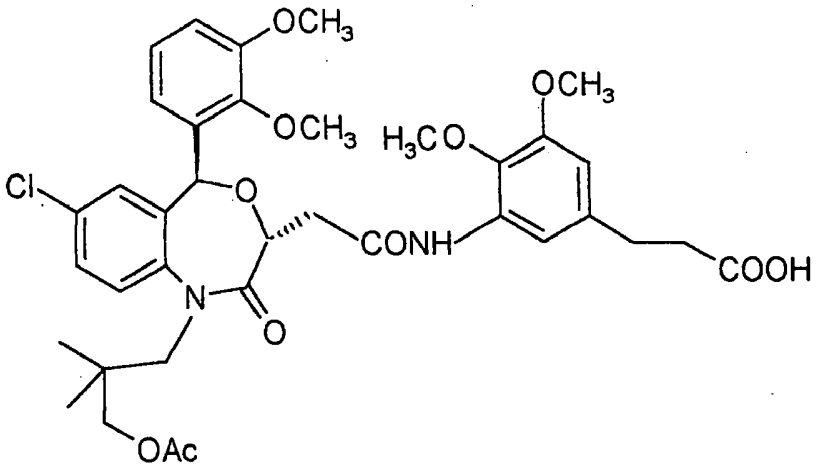
4) Tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) sa pridal k zmesi (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) a tetrahydrofuránu (10 ml) pri teplote miestnosti a táto zmes sa mieša jednu hodinu. Zvyšok, ktorý sa získa zahustením za zníženého tlaku, sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml). Tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu etylesteru 3-(5-amino-3,4-dimetoxyfenyl)-2-propiónovej kyseliny (0,61 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 66 ad 3), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a zriedi sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3,4-dimetoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,90 g, 1,19 mmólov, 62%) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -119,6° (c = 0,15, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 3300 (široký pás, NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,947 (3 H, s), 1,018 (3 H, s), 1,249 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,030 (3 H,s), 2,55 až 2,63 (2 H, m), 2,77 až 2,92 (3 H, m), 3,082 (1 H, dd, J = 7,0, 14,2 Hz), 3,533 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,721 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,792 (3 H, s), 3,82 až 3,89 (7 H, m), 4,136 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,436 (1 H, dd, J = 6,2, 7,0 Hz), 4,572 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,283 (1 H, s), 6,511 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,642 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,94 až 7,33 (5 H, m), 7,819 (1 H, s) a 8,241 (1 H, s). Pre $C_{39}H_{47}N_2O_{11}Cl.0,5\ H_2O$

vypočítané: 61,29 % C, 6,33 % H, 3,67 % N, nájdené: 61,41 % C, 6,48 % H, 3,81 % N.

5) Zmes etylesteru 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]-3,4-dimetoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,8 g, 1,06 mmólov), ktorý sa získal v príklade 66 ad 4), 4N vodného hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (8 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3,4-dimetoxyfenyl]-propiónová kyselina (0,40 g, 0,584 mmólvo, 55 ako bezfarebné hranolky, t. t. 145 až 148 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -158,5°)c = 0,20, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1732, 1714 a 1660 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,645 (3 H, s), 1,042 (3 H, s), 2,643 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,836 (1 H, dd, J = 5,4, 14,6 Hz), 2,885 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,112 (1 H, dd, J = 7,4, 14,6 Hz), 3,156 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,381 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,623 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,797 (3 H, s), 3,843 (3 H,s), 3,891 (3 H,s), 4,443 (1 H, dd, J = 5,4, 7,4 Hz), 4,471 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,180 (1 H, s), 6,524 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,627 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,36 (5 H, m), 7,785 (1 H, s) a 8,246 (1 H,s). Pre $C_{35}H_{41}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 61,35 % C, 6,03 % H, 4,09 % N, nájdené: 61,19 % C, 6,34 % H, 3,90 % N.

Príklad 67

3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3,4-dimetoxyfenyl]propiónová kyselina

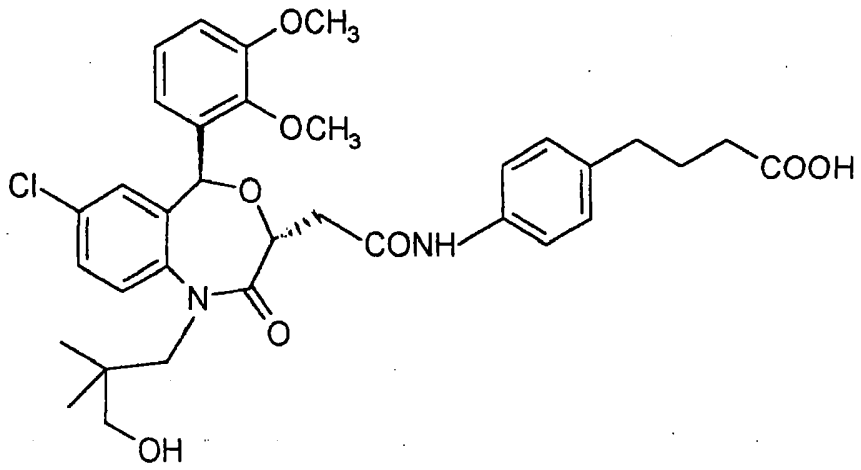


Acetylchlorid (80 mg, 1,02 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3,4-dimetoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,2 g, 0,292 mmólov), ktorá sa získala v príklade 66 ad 5), pyridínu (0,10 g, 1,32 mmólov) a etylacetátu (5 ml). Po jednej hodine miešania pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml) a zmes sa ďalej miešala 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etxlacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3,4-dimetoxyfenyl]propiónová kyselina (0,17 g, 0,234 mmólov, 80 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -138,0° (c = 0,15, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}:3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,947 (3 H, s), 1,015 (3 H, s), 2,026 (3 H,s), 2,645 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,831 (1 H, dd, J = 5,6,

14,6 Hz), 2,883 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 3,085 (1 H, dd, J = 7,0, 14,6 Hz), 3,534 (1 H,d, J = 14,4 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,7318 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,78 až 3,89 (10 H, m), 4,432 (1 H, dd, J = 5,6, 7,0 Hz), 4,571 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,280 (1 H, s), 6,522 (1 H, s), 6,290 (1 H,s), 6,647 (1 H,s), 6,94 až 7,33 (5 H, m), 7,821 (1 H, s) a 8,273 (1 H, s). Pre $C_{37}H_{43}N_2O_{11}Cl$ vypočítané: 61,11 % C, 5,96 % H, 3,85 % N, nájdené: 60,79 % C, 6,18 % H, 3,52 % N.

Príklad 68

4-[4-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]butánová kyselina



1) Karbonyldiimidazol (8,7 g, 30,4 mmólov) sa pridá k roztoku 4-nitrofenyloctovej kyseliny (10 g, 55,2 mmólov) v tetrahydrofuráne (100 ml) pri teplote miestnosti. Po 6-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridá monoetylester horečnatej soli kyseliny malónovej (4,4 g, 15,2 mmólov). Táto zmes sa mieša 1,5 hodiny pri 60 °C. Reakčný roztok sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:1)]. Získa sa tak etylester 4-(4-nitrofenyl)-3-oxobutánovej kyseliny (10,3 g, 41,0 mmólov, 74 %) ako svetložltý

prášok. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1738 a 1722 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,280 (1/7 x 3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,289 (6/7 x 3 H, t, J = 7,0 Hz), 3,529 (6/7 x 2 H, s), 3,603 (1/7 x 2 H,s), 4,000 (6/7 x 2 H, s), 4,194 (1/7 x 2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,216 (6/7 x 2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,973 (1/7 x 1 H,s), 7,36 až 7,46 (2 H, m) a 8,17 až 8,24 (2 H, m). Pre $C_{12}H_{13}NO_5$ vypočítané: 57,37 % C, 5,22 % H, 5,58 % N, nájdené: 57,42 % C, 5,13 % H, 5,72 % N.

2) Tetrahydridoboritan sodný (1,9 g, 49,2 mmólov) sa pridá k roztoku etylesteru 4-(4-nitrofenyl)-3-oxobutánovej kyseliny (10,3 g, 41,0 mmólov), ktorý sa získal v príklade 68 ad 1), pri -78 °C. Po 30-minútovom miešaní pri -78 °C sa pridala 1N kyselina chlorovodíková (30 ml). Táto zmes sa zriedi etylacetátom (300 ml), premyje sa vodou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (2:1)]. Získa sa tak etylester 4-(4-nitrofenyl)-3-hydroxybutánovej kyseliny (5,6 g, 22,0 mmĺov, 54 %) ako svetložlté hranolky, t. t. 71 až 72 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH), 1728 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,273 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,442 (1 H, dd, J = 8,0, 16,4 Hz), 2,552 (1 H, dd, J = 4,0, 16,4 Hz), 2,870 (1 H, dd, J = 5,6, 13,6 Hz), 2,952 (1 H, dd, J = 7,0, 13,6 Hz), 3,151 (1 H, d, J = 4,0 Hz), 4,177 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,27 až 4,35 (1 H, m), 7,415 (2 H, d, J = 8,4 Hz) a 8,173 (2 H, d, J = 8,4 Hz). Pre $C_{12}H_{15}NO_5$ vypočítané: 56,91 % C, 5,97 % H, 5,53 % N, nájdené: 56,95 % C, 6,26 % H, 5,57 % N.

3) Zmes etylesteru 4-(4-nitrofenyl)-3-hydroxybutánovej kyseliny (5,6 g, 22,0 mmólov), ktorý sa získal v príklade 68 ad 2), trietylamínu (2,7 g, 27,1 mmólov), metánsulfonylchloridu (2,8 g, 24,2 mmólov) a etylacetátu (60 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. Pridá sa 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (7,4 g, 48,4 mmólov) a táto zmes sa mieša 30 minút pri 0 °C. Získaná zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou (80 ml), vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (2:1)].

Získa sa tak etylester 4-(4-nitrofenyl)-2-buténovej kyseliny (4,9 g, 20,8 mmólov, 95 %) ako žltý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1732 (C=O) a 1653 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,297 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,307 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,199 (2 H,q, J = 7,2 Hz), 6,484 (1 H, dd, J = 5,6, 16,0 Hz), 6,590 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,509 (2 H, d, J = 9,0 Hz) a 8,182 (2 H, d, J = 9,0 Hz).

4) 10% Paládium na uhlí (0,2 g) sa pridá k roztoku etylesteru 4-(4-nitrofenyl)-2-buténovej kyseliny (4,9 g, 20,8 mmólov), ktorý sa získal v príklade 68 ad 3), v etanole (60 ml). Táto suspenzia sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti a normálnom tlaku v atmosfére vodíka. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa zahustil za zníženého tlaku. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml) a k nemu sa pridá 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (6 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa premyl dietyléterom. Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 4-(4-nitrofenyl)-2-butánovej kyseliny (0,8 g, 3,28 mmólov, 16 %) ako žltý prášok, t. t. 129 až 137 C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}:°3200 až 2300 (široký pás, NH^+) a 1720 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 1,059 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,787 (2 H, kvintet, J = 7,8 Hz), 2,212 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,551 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 3,905 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,168 (2 H,d, J = 8,8 Hz) a 7,241 (2 H, d, J = 8,8 Hz). Pre $C_{12}H_{18}NO_2Cl$ vypočítané: 59,13 % C, 7,44 % H, 5,75 % N, nájdené: 58,86 % C, 7,30 % H, 5,76 % N.

5) Tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,5 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa mieša 1 hodinu a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a pridal sa k zmesi hydrochloridu etylesteru 4-(4-nitrofenyl)-2-butánovej kyseliny (0,61 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 68 ad 4), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Tento roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, pridá sa voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogén-

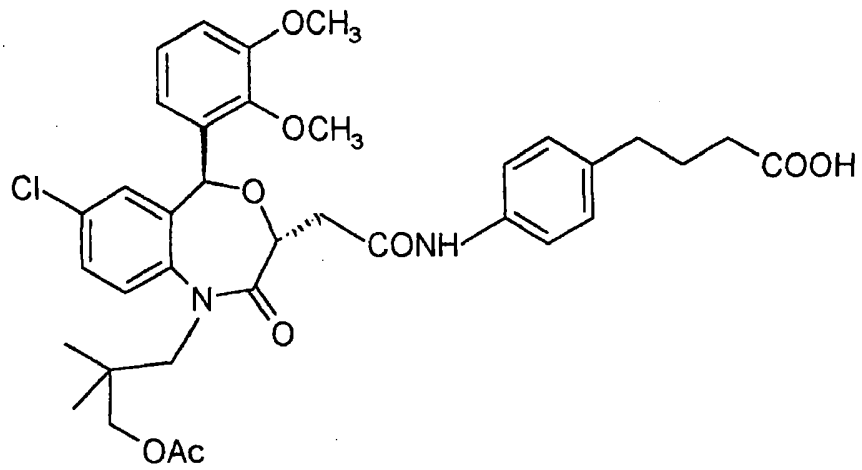
uhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1]. Získa sa tak etyester 4-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]butánovej kyseliny (1,1 g, 1,55 mmólov,81 %), ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -122,3° (c = 0,17, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 3200 (široký pás, NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,956 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 1,255 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,920 (2 H, kvintet, J = 7,0 Hz), 2,026 (3 H, s), 2,302 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,614 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,809 (1 H, dd, J = 6,0, 14,4 Hz), 2,993 (1 H, dd, J = 7,6, 14,4 Hz), 3,532 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,617 (3 H, s), 3,728 (1 H,d, J = 11,0 Hz), 3,871 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,126 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,409 (1 H, dd, J = 6,0, 7,6 Hz), 4,557 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,295 (1 H, s), 6,639 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,43 (9 H, m) a 7,810 (1 H,s). Pre $C_{38}H_{45}N_2O_9Cl$ vypočítané: 64,35 % C, 6,40 % H, 3,95 % N, nájdené: 64,12 % C, 6,57 % H, 3,96 % N.

6) Zmes etylesteru 4-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]fenyl]butánovej kyseliny (1,0 g, 1,41 mmólov), ktorý sa získal v príklade 68 ad 5), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (4 ml) a etanolu (8 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etanolu s hexánom (1:3). Získa sa tak 4-[4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]butánová kyselina (0,83 g, 1,30 mmólov, 92 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 194 až 195 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -140,9° (c = 0,15, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1707 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,648 (3 H, s), 1,930 (2 H, kvintet, J = 7,4 Hz), 2,352 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,636 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,823 (1 H, dd, J = 5,6, 14,0 Hz), 3,010 (1 H, dd, J = 7,4, 14,0

Hz), 3,173 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 3,380 (1 H, d, J= 14,6 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,623 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,438 (1 H, dd, J = 5,6, 7,4 Hz), 4,469 (1 H,d, J = 14,6 Hz), 6,189 (1 H, s), 6,617 (1 H,d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,43 (9 H, m) a 7,78 až 7,84 (1 H, br). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_8Cl$ vypočítané: 63,89 % C, 6,15 % H, 4,38 % N, nájdené: 63,68 % C, 6,07 % H, 4,28 % N.

Príklad 69

4-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]butánová kyselina

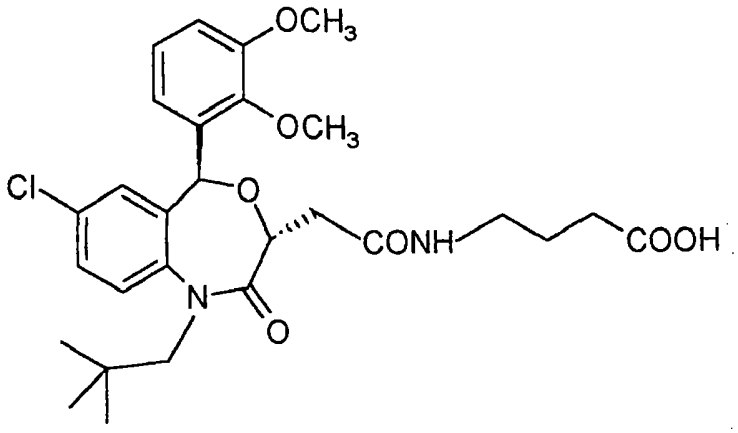


Acetylchlorid (86 mg, 1,10 mmólov) sa pridal k zmesi 4-[4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]butánovej kyseliny (0,2 g, 0,313 mmólov), ktorá sa získala v príklade 68 ad 6), pyridínu (0,17 g, 2,11 mmólov) a etylacetátu (5 ml). Po 1-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml)a zmes sa ďalej miešala 1 hodinu pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 4-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]butánová kyselina (0,18 g, 0,264 mmólov, 84 %)

ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -128,5° (c = 0,28, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,952 (3 H, s), 1,015 (3 H,s), 1,929 (2 H, kvintet, J = 7,4 Hz), 2,020 (3 H, s), 2,3524 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,630 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,814 (1 H, dd, J = 5,4, 14,0 Hz), 3,002 (1 H, dd, J = 7,4, 14,0 Hz), 3,527 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,726 (1 H, d, J= 11,0 Hz), 3,867 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,889 (3 H, s), 4,416 (1 H, dd, J = 5,4, 7,4 Hz), 4,551 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,290 (1 H, s), 6,637 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 až 7,43 (9 H, m) a 7,933 (1 H, s). Pre $C_{36}H_{41}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,48 % C, 6,07 % H, 4,11 % N, nájdené: 63,39 % C, 6,32 % H, 4,06 % N.

Príklad 70

4-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobutánová kyselina



1) Dietylkyanfosfonát (0,19 g, 1,19 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,5 g, 1,08 mmólov) a hydrochloridu metylesteru 4-aminobutánovej kyseliny (0,17 g, 1,14 mmólov) v N,N-dimetylformamide (5 ml) pri teplote miestnosti, potom sa pridá trietylamín (0,27 g, 2,70 mmólov). Táto zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a zriedi sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodou, 5% vodným hydrogénsíranom draselným, vodným

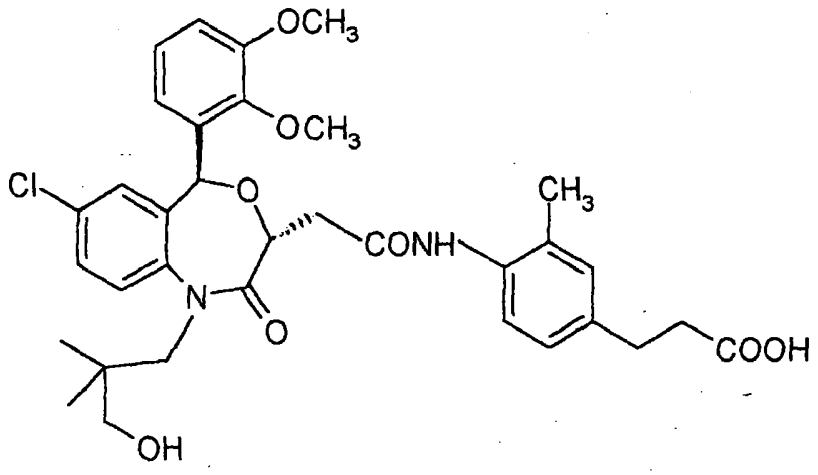
roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:5). Získa sa tak metylester 4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobutánovej kyseliny (0,63 g, 1,12 mmólov, 100 %) ako bezfarebné hranolky, t.t. 74 až 75 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -195,3° (c = 0,21, metanol. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 3300 (široký pás, NH), 1736 a 1647 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,941 (9 H, s), 1,75 až 1,90 (2 H, m), 2,344 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,624 (1 H, dd, J = 5,8, 14,4 Hz), 2,821 (1 H, dd, J = 7,4, 14,4 Hz), 3,21 až 3,29 (2 H, m), 3,355 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,617 (3 H, s), 3,665 (3 H,s), 3,890 (3 H, s), 4,379 (1 H, dd, J = 5,8, 7,4 Hz), 4,485 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 5,95 až 6,18 (1 H, br), 6,267 (1 H,s), 6,608 (1 H, s) a 6,96 až 7,32 (5 H, m). Pre $C_{29}H_{37}N_2O_7Cl$ vypočítané: 61,48 % C, 6,45 % H, 5,12 % N, nájdené: 61,34 % C, 6,68 % H, 4,97% N.

2) Zmes metylesteru 4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobutánovej kyseliny (0,75 g, 1,27 mmólov), ktorý sa získal v príklade 70 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2 ml) a etanolu (5 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak 3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobutánová kyselina (0,38 g, 0,695 mmólov, 91 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 128 až 130 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -215,4° (c = 0,16, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1720 a 1668 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,938 (9 H, s), 1,76 až 1,90 (2 H, m), 2,364 (2 H,t, J = 6,8 Hz), 2,651 (1 H, dd, J = 5,6, 14,0 Hz), 2,853 (1 H, dd, J = 7,8, 14,0 Hz), 3,298 (2 H, q, J = 6,8 Hz), 3,361 (1 H,d, J = 14,0 Hz), 3,615 (3 H,s), 3,888 (3 H,s), 4,389 (1 H, dd, J = 5,6, 7,8 Hz), 4,476 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,262 (1 H, s), 6,28 až 6,38 (1 H, br), 6,608 (1 H, s) a 6,95 až 7,33 (5 H, m). Pre $C_{28}H_{35}N_2O_7Cl.0,5$

H_2O vypočítané: 60,48 % C, 6,53 % H, 5,04 % N, nájdené: 60,79 %C, 6,35 % H, 4,67 % N.

Príklad 71

3-[4-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metylfenyl]propiónová kyselina



1) Karbonyldiimidazol (14,8 g, 91,1 mmólov) sa pridá k roztoku 3-metyl-4-nitrobenzoovej kyseliny (15 g, 82,8 mmólov) v tetrahydrofuráne (150 ml) pri teplote miestnosti. Po 6-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridá monoetylester horečnatej soli kyseliny malónovej (13,1 g, 45,6 mmólov). Táto zmes sa mieša 1 hodinu pri 60 °C, reakčný roztok sa zriedi etylacetátom (100 ml). premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (10:1)]. Získa sa tak etylester 3-(3-metyl-4-nitrofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (16,2 g, 64,5 mmólov, 78 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 48 až 50 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1741 a 1693 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,267 (2/5 x 3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,350 (3/5 x 3 H, t, J= 7,2 Hz), 2,645 (3 H,s), 4,009 (2/5 x 2 H, s), 4,227 (2/5 x 2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,330 (3/5 x 2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,729 (3/5 x 1 H, s) a 7,68 až 8,04 (3 H, m). Pre

$C_{12}H_{13}NO_5$ vypočítané: 57,37 % C, 5,22 % H, 5,58 % N, nájdené: 57,43 % C, 5,19 % H, 5,56 % N.

2) Tetrahydridoboritan sodný (2,9 g, 77,4 mmólov) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(3-metyl-4-nitrofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (16,2 g, 64,5 mmólov), ktorý sa získal v príklade 71 ad 1), v etanole (160 ml) pri -78 °C. Po 30-minútovom miešaní pri -78 °C sa pridala 6N kyselina chlorovodíková (15 ml). Táto zmes sa zriedi etylacetátom (200 ml), premyje vodou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:1)]. Získa sa tak etylester 3-(3-metyl-4-nitrofenyl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny (7,9 g, 31,2 mmólov, 48 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3300 (široký pás, OH) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,282 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,619 (3 H, s), 2,70 až 2,73 (2 H, m), 3,602 (1 H, d, J = 3,4 Hz), 4,206 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 5,13 až 5,21 (1 H, m), 7,32 až 7,37 (2 H, m) a 7,984 (1 H, d, J = 8,2 Hz). Pre $C_{12}H_{15}NO_5$ vypočítané: 59,61 %C, 5,97 % H, 5,583 % N, nájdené: 56,79 % C, 6,10 % H, 5,50 % N.

3) Zmes etylesteru 3-(3-metyl-4-nitrofenyl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny (7,7 g, 30,4 mmólov), ktorý sa získal v príklade 71 ad 2), trietylamínu (3,7 g, 36,5 mmólov), metánsulfonylchloridu (3,8 g, 33,5 mmólov) a etylacetátu (80 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. Pridá sa 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (5,1 g, 33,5 mmólov) a táto zmes sa mieša 30 minút pri 0 °C. Získaná zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 6N kyselinou chlorovodíkovou (20 ml), vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:10). Získa sa tak etylester 3-(3-metyl-4-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (6,0 g, 25,5 mmólov, 84 %) ako svetložlté ihličky, t. t. 90 až 92 °C, IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1712 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,352 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,632 (3 H, s), 4,289 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 6,520 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,46 až 7,50 (2 H, m), 7,651

(1 H, d, J = 16,0 Hz) a 7,98 až 8,03 (1 H, m). Pre $C_{12}H_{13}NO_4$ vypočítané: 61,27 % C, 5,57 % H, 5,95 % N, nájdené: 61,15 % C, 5,67 % H, 5,94 % N.

4) 10% Paládium na uhlí (0,5 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(3-metyl-4-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (5,8 g, 24,7 mmólov), ktorý sa získal v príklade 71 ad 3), v etanole (100 ml). Táto suspenzia sa katalyticky redukuje pri teplote miestnosti a normálnom tlaku 6 hodín v atmosfére vodíka. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa zahustil za zníženého tlaku. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml) a k nemu sa pridá 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (8 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(4-amino-3-metylfenyl)propiónovej kyseliny (5,9 g, 24,2 mmólov, 98 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 158 až 163 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2300 (široký pás, NH_3^+) a 1722 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 0,759 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,942 (3 H, s), 2,308 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,550 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,692 (2 H, q, J = 7,0 Hz) a 6,78 až 6,91 (3 H, m). Pre $C_{12}H_{17}NO_2$.HCl vypočítané: 59,13 % C, 7,44 %H, 5,75 % N, nájdené: 58,94 % C, 7,17 % H, 5,58 % N.

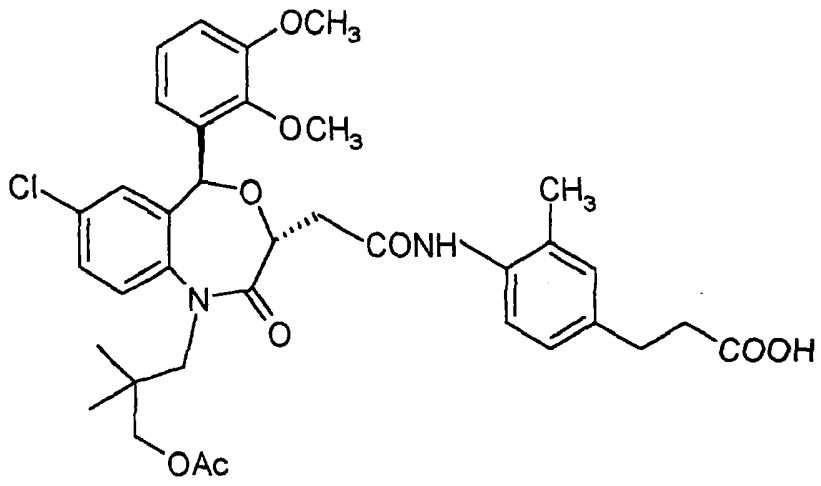
5) Tionylchlorid (1,4 g, 11,8 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (2,0 g, 3,85 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,05 ml) v tetrahydrofuráne (20 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa mieša 1 hodinu a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml) a tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu etylesteru 3-(4-amino-3-metylfenyl)propiónovej kyseliny (0,93 g, 4,51 mmólov), ktorý sa získal v príklade 71 ad 4), dimetylaminopyridínu (0,60 g, 4,95 mmólov) a tetrahydrofuránu (20 ml). Tento roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, pridá sa voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (100ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes

hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metylfenyl]propiónovej kyseliny (2,08 g, 2,93 mmólov, 76 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -145,3° (c = 0,26, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3321 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,956 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 1,240 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,028 (3 H, s), 2,198 (3 H, s), 2,572 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,809 (1 H, d, J = 5,2, 14,2 Hz), 2,879 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 3,046 (1 H, dd, J = 7,6, 14,2 Hz), 3,533 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,722(1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,873 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,124 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,400 (1 H, dd, J = 5,2, 7,6 Hz), 4,556 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,290 (1 H, s), 6,644 (1 H,d, J = 2,0 Hz), 6,96 až 7,37 (7 H, m) a 7,66 až 7,75 (2 H, m). Pre $C_{38}H_{45}N_2O_9Cl$ vypočítané: 64,35 % C, 6,40 % H, 3,95 % N, nájdené: 64,08 % C, 6,41 % H, 3,71 % N.

6) Zmes etylesteru 3-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]-3-metylfenyl]propiónovej kyseliny (1,9 g, 2,68 mmólov), ktorý sa získal v príklade 71 ad 5), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (6 ml) a etanolu (20 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou z etanolu. Získa sa tak 3-[4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metylfenyl]propiónová kyselina (1,35 g, 2,11 mmólov, 79 %) ako bezfarebný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -169,5° (c = 0,17, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1741 a 1680 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,670 (3 H, s), 1,044 (3 H, s), 2,205 (3 H, s), 2,568 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 2,81 až 2,92 (3 H, m), 3,01 až 3,18 (2 H, m), 3,408 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,605 (3 H, s), 3,611 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,900 (3 H, s), 4,42 až 4,50 (2 H, m), 6,193 (1 H, s), 6,618 (1 H, s), 6,99 až 7,35 (7 H, m), 7,587 (1 H, d, J = 8,8 Hz) a 7,995 (1 H, s). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_8Cl$ vypočítané: 63,89 % C, 6,15 % H, 4,38 % N, nájdené: 63,93 % C, 6,22 % H, 4,20 % N.

Príklad 72

3-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metylfenyl]-propiónová kyselina

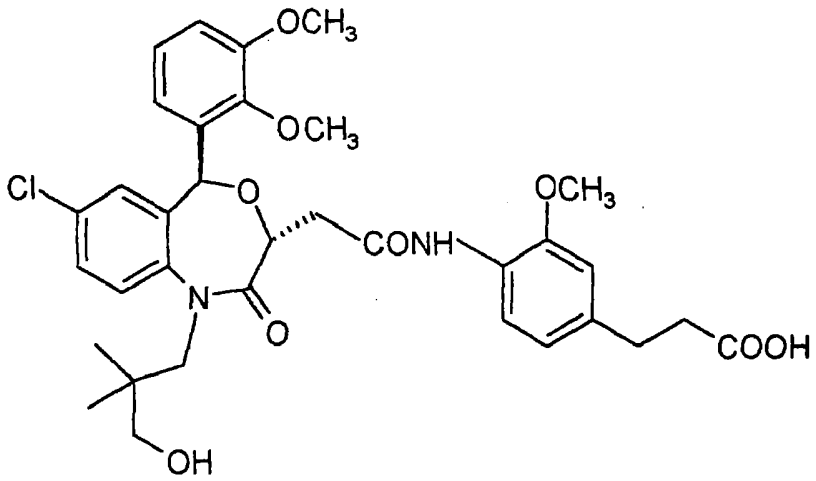


Acetylchlorid (86 mg, 1,10 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metylfenyl]propiónovej kyseliny (0,2 g, 0,313 mmólov), ktorá sa získala v príklade 71 ad 6), pyridínu (0,11 g, 1,41 mmólov) a etylacetátu (3 ml). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (3 ml) a zmes sa ďalej miešala 1 hodinu pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 3-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metylfenyl]propiónová kyselina (0,16 g, 0,242 mmólov, 77 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -145,5° (c = 0,22, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (3 H, s), 1,018 (3 H, s), 2,026 (3 H, s), 2,191 (3 H, s), 2,628 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 2,816 (1 H, dd, J = 5,4, 14,0 Hz), 2,883 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 3,080 (1 H, dd, J = 7,6, 13,8 Hz), 3,531 (1 H,

d, J = 14,2 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,721 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,871 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,408 (1 H, dd, J = 5,4, 7,6 Hz), 4,550 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,286 (1 H, s), 6,645 (1 H, d, J = 1,8Hz), 6,97 až 7,36 (7 H, m) a 7,69 až 7,75 (2 H, br). Pre $C_{36}H_{41}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,48 % C, 6,07 % H, 4,11 % N, nájdené: 63,27 % C, 6,42 % H, 3,81 % N.

Príklad 73

3-[4-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metoxyfenyl]-propiónová kyselina



1) Karbonyldiimidazol (4,5 g, 27,9 mmólov) sa pridá k roztoku 3-metoxy-4-nitrobenzoovej kyseliny (5 g, 25,4 mmólov) v tetrahydrofuráne (50 ml) pri teplote miestnosti. Po 6-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridá monoetylester horečnatej soli kyseliny malónovej (4,7 g, 27,9 mmólov). Táto zmes sa mieša 1 hodinu pri 60 °C, reakčný roztok sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:1)]. Získa sa tak etylester 3-(3-metoxy-4-nitrofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (5,7 g, 21,3 mmólov, 84 %) ako

bezfarebné ihličky, t. t. 94 až 95 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1741 a 1693 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,269 (1/2 x 3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,355 (1/2 x 3 H, t, J= 7,4 Hz), 4,007 (1/2 x 2 H, s), 4,022 (3 H, s), 4,227 (1/2 x 2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,300 (1/2 x 2 H, q, J = 7,4 Hz), 5,727 (1/2 x 1 H, s) a 7,35 až 7,90 (3 H, m). Pre $C_{12}H_{13}NO_6$ vypočítané: 53,93 % C, 4,90 % H, 5,24 % N, nájdené: 53,81 % C, 4,87 % H, 5 % N.

2) Tetrahydridoboritan sodný (0,97 g, 25,6 mmólov) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(3-metoxy-4-nitrofenyl)-3-oxopropiónovej kyseliny (5,7 g, 21,3 mmólov), ktorý sa získal v príklade 73 ad 1), v etanole (60 ml) pri -30 °C. Po 30-minútovom miešaní pri 0 °C sa pridala 6N kyselina chlorovodíková (15 ml). Táto zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje vodou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-(3-metoxy-4-nitrofenyl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny (4,3 g, 16,0 mmólov, 76 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 54 až 56 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,288 (3 H, t, J= 7,2 Hz), 2,61 až 2,80 (2 H, m), 3,663 (1 H, d, J = 3,6 Hz), 3,986 (3 H, s), 4,212 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,14 až 5,22 (1 H, m), 6,972 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,205 (1 H, s) a 7,855 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Pre $C_{12}H_{15}NO_6$ vypočítané: 53,53 % C, 5,62 % H, 5,26 % N, nájdené: 53,54 % C, 5,69 % H, 5,12 % N.

3) Zmes etylesteru 3-(3-metoxy-4-nitrofenyl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny (4,1 g, 15,2 mmólov), ktorý sa získal v príklade 73 ad 2), trietylamínu (1,8 g, 18,3 mmólov), metánsulfonyl chloridu (1,9 g, 16,8 mmólov) a etylacetátu (50 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. Pridá sa 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecén (2,6 g, 16,8 mmólov) a táto zmes sa mieša 30 minút pri 0 °C. Získaná zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 6N kyselinou chlorovodíkovou (20 ml), vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa

tak etylester 3-(3-metoxy-4-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (3,0 g, 11,9 mmólov, 79 %) ako svetložlté ihličky, t. t. 119 a 120 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1716 (C=O) a 1606 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,355 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 4,004 (3 H, s), 4,296 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 6,518 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,18 až 7,21 (2 H, m), 7,651 (1 H, d, J = 15,8 Hz) a 7,879 (1 H, d, J = 8,8 Hz). Pre $C_{12}H_{13}NO_5$ vypočítané: 57,37 % C, 5,22 % H, 5,58 % N, nájdené: 57,26 % C, 5,14% H, 5,34 % N.

4) 10% Paládium na uhlí (0,3 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(3-metoxy-4-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (2,9 g, 11,5 mmólov), ktorý sa získal v príklade 73 ad 3), v etanole (60 ml). Táto suspenzia sa katalyticky redukovala 5 hodín pri teplote miestnosti a za normálneho tlaku v atmosfére vodíka. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml) a pridá sa 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (4 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-(4-amino-3-metoxyfenyl)-propiónovej kyseliny (2,4 g, 9,24 mmólov, 80 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 157 až 163 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NHa^+) a 1728 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,078 (3 H, t, J= 7,4 Hz), 2,652 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 2,899 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,839 (3 H, s), 4,010 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 6,846 (1 H, q, J = 8,0 Hz), 6,996 (1 H, s) a 7,209 (1 H, q, J= 8,0 Hz). Pre $C_{12}H_{17}NO_3.HCl$ vypočítané: 55,49 % C, 6,99 % H, 5,39 % N, nájdené: 55,55 % C, 7,09 % H, 5,22 % N.

5) Tionylchlorid (1,4 g, 11,8 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (2,0 g, 3,85 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), a N,N-dimetylformamidu (0,05 ml) v tetrahydrofuráne (20 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa mieša 1 hodinu a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml). Získaný roztok sa pridal k zmesi etylesteru 3-(4-amino-3-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny (1,2 g, 4,51 mmólov), ktorý sa získal v príklade 73 ad 4), dimetylaminopyridínu (0,60 g, 4,95 mmólov) a

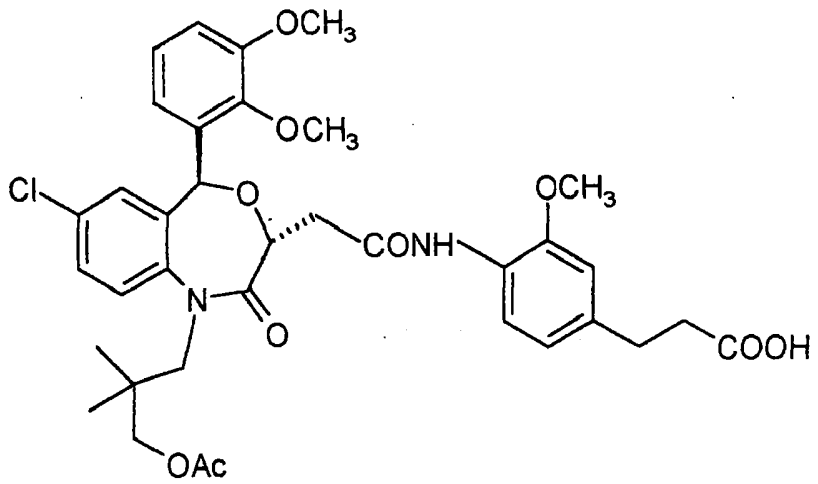
tetrahydrofuránu (20 ml). Tento roztok sa miešal 30 minút pri teplote miestnosti, potom sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metoxyfenyl]propiónovej kyseliny (1,3 g, 1,79 mmólov, 47 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -145,3° (c = 0,26, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3337 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,949 (3 H, s), 1,016 (3 H, s), 1,244 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,026 (3 H, s), 2,594 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 2,844 (1 H, d, J = 6,4, 14,6 Hz), 2,907 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 3,015 (1 H, dd, J = 6,4, 14,6 Hz), 3,534 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,607 (3 H, s), 3,717 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,788 (3 H, s), 3,865 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,889 (3 H, s), 4,127 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,444 (1 H, t, J = 6,4 Hz), 4,568 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,286 (1 H, s), 6,627 (1 H, s), 6,93 až 6,78 (2 H, m), 6,94 až 7,33 (5 H, m), 8,124 (1 H, s) a 8,204 (1 H, d, J = 8,0 Hz). Pre $C_{38}H_{45}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 62,93 % C, 6,25 % H, 3,86 % N, nájdené: 62,57 % C, 6,46 % H, 3,58 % N.

6) Zmes etylesteru 3-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metoxyfenyl]propiónovej kyseliny (1,2 g, 1,65 mmólov), ktorý sa získal v príklade 73 ad 5), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (4 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou z etanolu. Získa sa tak 3-[4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metoxyfenyl]propiónová kyselina (0,85 g, 1,30 mmólov, 79 %) ako bezfarebné hranolky, $[\alpha]_D^{22}$ -196,7° (c = 0,14, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a

OH), 1712, 1691 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,667 (3 H, s), 1,038 (3 H, s), 2,586 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,852 (1 H, dd, J = 6,0, 14,6 Hz), 2,907 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 3,046 (1 H, dd, J = 6,6, 14,6 Hz), 3,148 (1 H, brd, J = 11,4 Hz), 3,407 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,603 (3 H, s), 3,606 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,808 (3 H, s), 3,892 (3 H, s), 4,442 (1 H, dd, J = 6,0, 6,6 Hz), 4,473 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 6,187 (1 H, s), 6,604 (1 H, s), 6,75 až 7,36 (7 H, m) a 8,13 až 8,18 (2 H, m). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,49 % C, 6,07 % H, 4,22 % N, nájdené: 61,70 % C, 6,25 % H, 3,96 % N.

Príklad 74

3-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metoxyfenyl]-propiónová kyselina

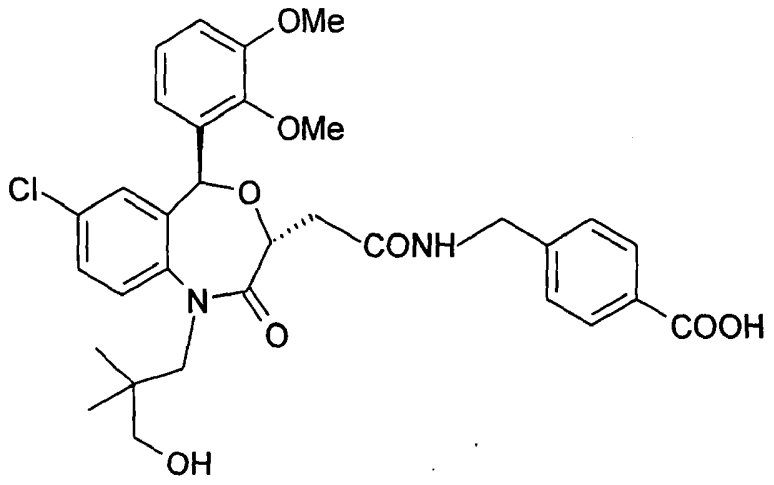


Acetylchlorid (63 mg, 0,801 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metoxyfenyl]propiónovej kyseliny (0,15 g, 0,229 mmólov), ktorá sa získala v príklade 73 ad 6), pyridínu (81 mg, 1,03 mmólov) a etylacetátu (3 ml). Po 1-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml) a zmes sa ďalej miešala 1 hodinu pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou

chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 3-[4-[[[(3R,5S)-1-(acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benz-oxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metoxyfenyl]propiónová kyselina (0,11 g, 0,158 mmólov, 69 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -176,2° (c = 0,19, metanol). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,949 (3 H, s), 1,015 (3 H,s), 2,022 (3 H, s), 2,652 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 2,847 (1 H, dd, J = 6,6, 15,0 Hz), 2,914 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 3,017 (1 H, dd, J = 6,6, 15,0 Hz), 3,533 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,604 (3 H, s), 3,717 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,778 (3 H, s), 3,867 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,885 (3 H, s), 4,441 (1 H, dd, J = 6,0, 6,6 Hz), 4,566 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,287 (1 H, s), 6,634 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,70 až 7,33 (7 H, m), 8,125 (1 H, s) a 8,211 (1 H, d, J= 8,2 Hz). Pre $C_{36}H_{41}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 62,02 % C, 5,93 % H, 4,02 % N, nájdené: 62,06 % C, 5,94 % H, 3,69 % N.

Príklad 75

4-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometylbenzoová kyselina



1) Do roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g,

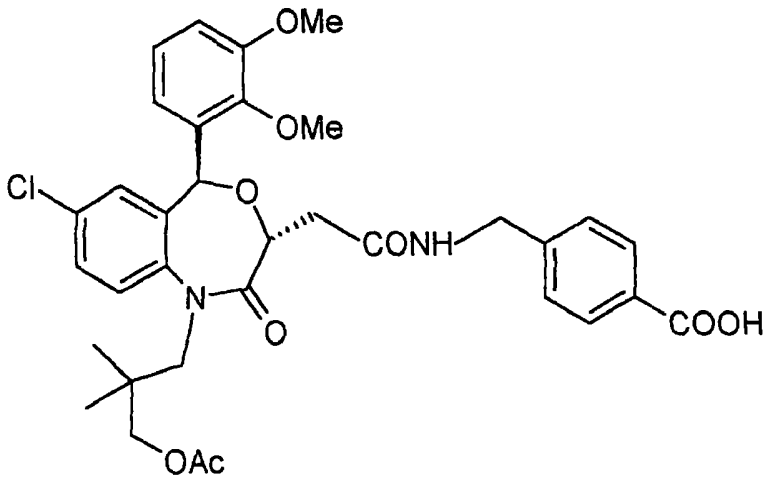
2,09 mmólov) [japonský patentový spis 09-136880 A, príklad 11 ad 4)] a hydrochloridu metylesteru 4-(aminometyl)benzoovej kyseliny (0,46 g, 2,30 mmólov) v N,N-dimetylformamide (10 ml) sa pridá dietylkyanfosfát (0,38 g, 2,30 mmólov) a potom trietylamín (0,53 g, 5,23 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Tento roztok sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a potom sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:6)] a rekryštalizoval sa zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak metylester 4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometylbenzoovej kyseliny (0,84 g, 1,34 mmólov, 64 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 110 až 112 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -194,7° (c = 0,23, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1720 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,637 (3 H, s), 1,046 (3 H, s), 2,724 (1 H, dd, J = 6,2, 14,4 Hz), 2,907 (1 H, dd, J = 6,8, 14,4 Hz), 3,08 až 3,19 (1 H, m), 3,372 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,56 až 3,64 (1 H, m), 3,594 (3 H, s), 3,890 (3 H, s), 3,918 (3 H, s), 4,40 až 4,52 (4 H, m), 6,149 (1 H,s), 6,284 (1 H, br), 6,608 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,35 (7 H, m) a 7,984 (2 H, d, J = 7,8 Hz). Pre $C_{33}H_{37}N_2O_8Cl.0,8\ H_2O$ vypočítané: 61,98 % C, 6,08 %H, 4,38 % N, nájdené: 62,07 % C, 6,24 % H, 4,14 % N.

2) Zmes metylesteru 4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometylbenzoovej kyseliny (0,74 g, 1,18 mmólov), ktorá sa získala v príklade 75 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2,5 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou z etylacetátu. Získa sa tak 4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometylbenzoová kyselina (0,44 g, 0,720

mmólov, 61 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia 143 až 144 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -213,8°)c = 0,27 MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a OH). 1709 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,654 (3 H, s), 1,051 (3 H, s), 2,747 (1 H, dd, J = 5,6, 14,4 Hz), 2,927 (1 H, dd, J = 6,6, 14,4 Hz), 3,386 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,597 (3 H, s), 3,599 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,891 (3 H, s), 4,42 až 4,53 (4 H, m), 6,153 (1 H, s), 6,400 (1 H, br), 6,611 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 až 7,36 (7 H, m) a 8,018 (2 H, d, J = 8,2 Hz). Pre $C_{32}H_{35}N_2O_8Cl.0,2\ H_2O$ vypočítané: 62,53 % C, 5,80 % H, 4,56 % N, nájdené: 62,44 % C, 5,81 % H, 4,18 % N.

Príklad 76

4-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometylbenzoová kyselina

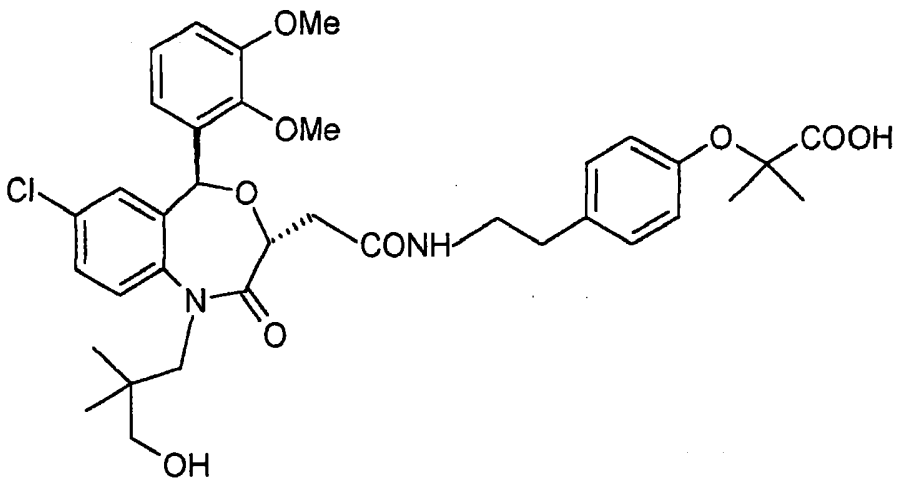


K zmesi 4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometylbenzoovej kyseliny (0,2 g, 0,328 mmólov), ktorá sa získala v príklade 75 ad 2), pyridínu (0,12 g, 1,48 mmólov) a etylacetátu (2 ml) sa pridal acetylchlorid (90 mg, 1,15 mmólov). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a po pridaní vody (2 ml) sa mieša ďalej 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí, premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného,

vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Získa sa tak 4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometylbenzoová kyselina (0,15 g, 0,230 mmólov, 70 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -204,2° (c = 0,43 MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a OH), 1716 a 1674 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,945 (3 H, s), 1,009 (3 H, s), 2,035 (3 H,s), 2,748 (1 H, dd, J = 5,4, 14,2 Hz, 2,945 (1 H, dd, J = 7,6, 14,2 Hz), 3,539 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,601 (3 H, s), 3,717 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,873 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,41 až 4,58 (4 H, m), 6,253 (1 H, s), 6,539 (1 H, br), 6,644 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 až 7,36 (7 H, m) a 7,967 (2 H, d, J = 8,6 Hz), Pre $C_{34}H_{37}N_2O_9Cl.0,2\ H_2O$ vypočítané: 62,18 % C, 5,74 % H, 4,27 % N, nájdené: 62,06 % C, 5,88 % H, 4,09 % N.

Príklad 77

α-[4-[2-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminoetyl]fenyloxy]izobutánová kyselina



1) K roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 2,09 mmólov) a etylesteru α-[4-(2-aminoetyl)fenyloxy]izobutánovej kyseliny (0,58

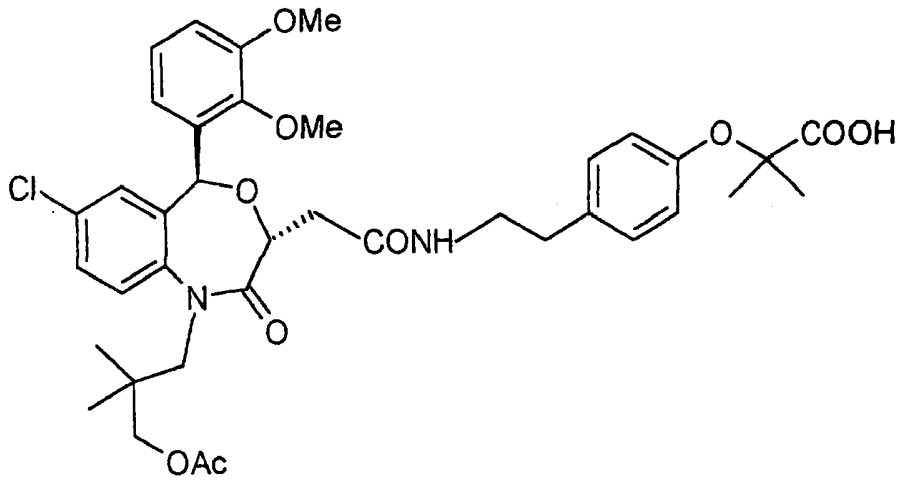
g, 2,30 mmólov) v N,N-dimetylformamide (10 ml) sa pridá dietylkyanfosfát (0,41 g, 2,51 mmólov) a potom trietylamín (0,32 g, 3,14 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Tento roztok sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a potom sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciouzo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak etylester α-[4-[2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminoetyl]fenyloxy]-izobutánovej kyseliny (1,19 g, 1,67 mmólov, 80 %)ako bezfarebný prášok, teplota topenia 147 až 148 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -154,9° (c = 0,16, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, NH a OH), 1732 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,636 (3 H, s), 1,044 (3 H, s), 1,255 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,577 (6 H, s), 2,588 (1 H, dd, J = 6,2, 14,6 Hz), 2,731 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,810 (1 H, dd, J = 8,0, 14,6 Hz), 3,08 až 3,50 (5 H, m), 3,605 (3 H, s), 3,890 (3 H, s), 4,239 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,37 až 4,47 (2 H, m), 5,80 (1 H, br), 6,143 (1 H, s), 6,603 (1 H,s) a 6,76 až 7,35 (9 H, m). Pre $C_{38}H_{47}N_2O_9Cl.0{,}2\ H_2O$ vypočítané: 63,85 % C, 6,68 % H, 3,92 % N, nájdené: 63,75 % C, 6,45 % H, 3,72 % N.

2) Zmes etylesteru α-[4-[2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-aminoetyl]fenyloxy]izobutánovej kyseliny (1,0 g, 1,41 mmólov), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (25 ml) sa mieša 1 hodinu pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak α-[4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminoetyl]fenyloxy]izobutánová kyselina (0,65 g, 0,951 mmólov, 67 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 209 až 211 °C (zmes AcOEt s hexánom), $[\alpha]_D^{22}$ -152,2° (c = 0,19, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, COOH a OH), 1732 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum

($CDCl_3$) δ: 0,626 (3 H, s), 1,055 (3 H, s), 1,588 (3 H, s), 1,599 (3 H,s), 2,562 (1 H, dd, J = 4,8, 14,0 Hz), 2,68 až 2,85 (3 H, m), 3,170 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,353 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,42 až 3,52 (2 H, m), 3,566 (1 H, d, J = 12,4), 3,579 (3 H, s), 3,883 (3 H, s), 4,30 až 4,37 (2 H, m), 5,916 (1 H, br), 6,073 (1 H,s), 6,597 (1 H, s) a 6,85 až 7,34 (9 H, m). Pre $C_{36}H_{43}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,29 % C, 6,34 % H, 4,10 % N, nájdené: 63,07 % C, 6,29 % H, 3,87 % N.

Príklad 78

α-[4-[2-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminoetyl]fenyloxy]izobutánová kyselina

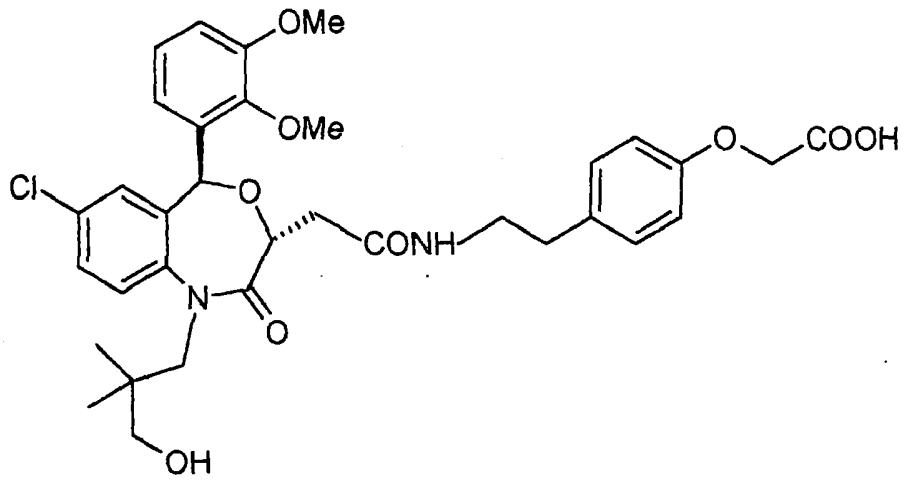


K zmesi α-[4-[2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminoetyl]-fenyloxy]izobutánovej kyseliny (0,15 g, 0,220 mmólov), ktorá sa získala v príklade 77 ad 2), pyridínu (78 mg, 0,99 mmólov) a etylacetátu (5 ml) sa pridal acetylchlorid (60 mg, 0,77 mmólov). Po 1 hodine miešania pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml) a táto zmes sa potom miešala ďalšie 2 hodiny pri teplote mestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne

silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s metanolom (10:1)]. Získa sa tak α-[4-[2-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminoetyl]fenyloxy]izobutánová kyselina (0,11 g, 0,152 mmólov, 69 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -142,3° (c = 0,19, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, COOH), 1736 a 1676 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,936 (3 H, s), 1,572 (6 H, s), 2,026 (3 H,s), 2,592 (1 H, dd, J= 6,0, 14,0 Hz), 2,78 až 2,82 (3 H, m), 3,40 až 3,55 (3 H, m), 3,597 (3 H, s), 3,734 (1 H, d, J = 10,6 Hz), 3,862 (1 H, d, J = 10,6 Hz), 3,889 (3 H, s), 4,34 až 4,40 (1 H, m), 4,496 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,00 až 6,10 (1 H, br), 6,231 (1 H, s), 6,632 (1 H, s) a 6,81 až 7,33 (9 H, m). Pre $C_{38}H_{45}N_2O_{10}Cl.H_2O$ vypočítané: 61,41 % C, 6,37 % H, 3,77 % N, nájdené: 61,57 % C, 6,27 % H, 3,72 % N.

Príklad 79

2-[4-[2-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminoetyl]fenyloxy]octová kyselina



1) K roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 2,09 mmólov) a hydrochloridu etylesteru 2-[4-(2-aminoetyl)fenyloxy]octovej

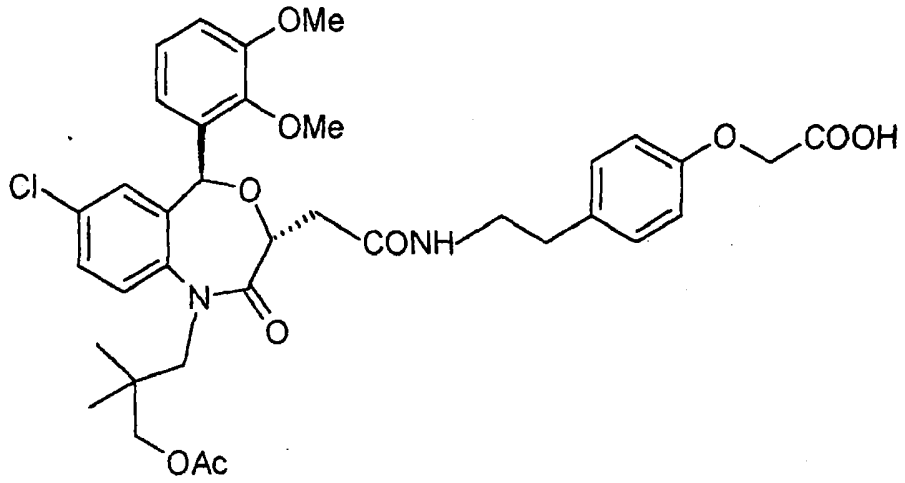
kyseliny (0,57 g, 2,20 mmólov) v N,N-dimetylformamide (10 ml) sa pridá dietylkyanfosfát (0,38 g, 2,30 mmólov) a potom trietylamín (0,53 g, 5,23 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Tento roztok sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným rioztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a potom sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak etylester 2-[4-[2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-etyl]fenyloxy]octovej kyseliny (0,99 g, 1,45 mmólov, 69 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 142 až 145 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -150,9° (c = 0,20, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 3200 (široký pás, NH a OH), 1755 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,632 (3 H, s), 1,042 (3 H, s), 1,302 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,590 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 2,72 až 2,86 (3 H, m), 3,06 až 3,20 (1 H, m), 3,33 až 3,57 (4 H, m), 3,601 (3 H, s), 3,890 (3 H, s), 4,275 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,36 až 4,45 (2 H, m), 4,601 (2 H, s), 5,813 (1 H, br), 6,138 (1 H, s), 6,610 (1 H, s) a 6,82 až 7,35 (9 H, m). Pre $C_{36}H_{43}N_2O_9Cl.H_2O$ vypočítané: 61,66 % C, 6,47 % H, 4,00 % N, nájdené: 61,88 % C, 6,21 % H, 4,06 % N.

2) Zmes etylesteru 2-[4-[2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminoetyl]fenyloxy]octovej kyseliny (0,89 g, 1,30 mmólov), ktorý sa získal v príklade 79 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s metanolom (2:1)]. Získa sa tak 2-[4-[2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminoetyl]fenyloxy]octová kyselina (0,52 g, 0,794 mmólov, 61 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -160,3° (c = 0,22, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, COOH a OH), 1739 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR

spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,625 (3 H, s), 1,039 (3 H, s), 2,572 (1 H, dd, J = 5,2, 14,0 Hz), 2,69 až 2,85 (3 H,m), 3,169 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,353 (1 H, d, J = 15,0 Hz), 3,42 až 3,61 (3 H, m), 3,581 (3 H, s), 3,885 (3 H, s), 4,32 až 4,44 (2 H, m), 4,623 (2 H, s), 5,920 (1 H, br), 6,087 (1 H, s), 6,609 (1 H, s) a 6,74 až 7,38 (9 H, m). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,49 % C, 6,07 % H, 4,22 % N, nájdené: 61,22 % C, 6,35 % H, 4,04 % N.

Príklad 80

2-[4-[2-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminoetyl]fenyloxy]octová kyselina

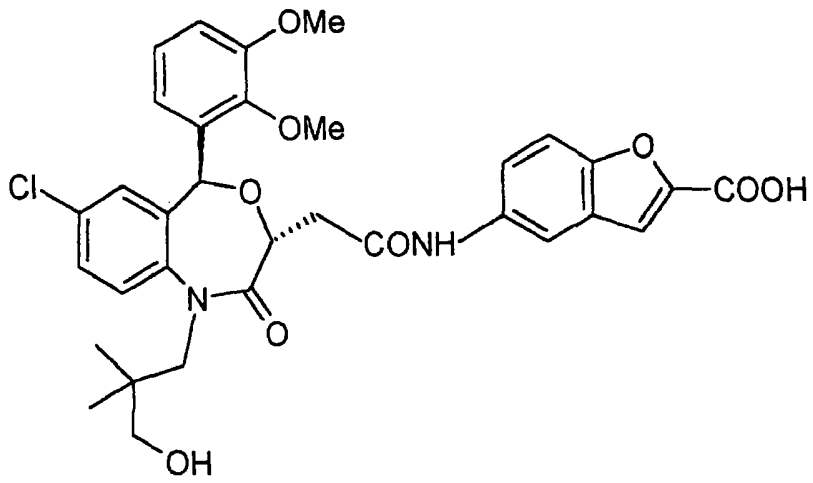


K zmesi 2-[4-[2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminoetyl]-fenyloxy]octovej kyseliny (0,3 g, 0,458 mmólov), ktorá sa získala v príklade 79 ad 2), pyridínu (0,16 g, 2,06 mmólov) a etylacetátu (5 ml) sa pridal acetylchlorid (0,13 g, 1,60 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml) a v miešaní sa pokračuje ďalšie 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil

chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s metanolom (2:1)]. Získa sa tak 2-[4-[2-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-etyl]fenyloxy]octová kyselina (0,12 g, 0,165 mmólov, 36 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -153,8° (c = 0,18, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, COOH), 1732 a 1674 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,932 (3 H, s), 0,989 (3 H, s), 2,020 (3 H, s), 2,593 (1 H, dd, J = 6,0, 15,2 Hz), 2,68 až 2,84 (3 H, m), 3,38 až 3,55 (3 H, m). 3,594 (3 H, s), 3,722 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,858 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,883 (3 H, s), 4,33 až 4,40 (1 H, m), 4,501 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 4,586 (2 H, s), 6,103 (1 H, br), 6,228 (1 H,s), 6,623 (1 H,s) a 6,79 až 7,37 (9 H, m). Pre $C_{36}H_{41}N_2O_{10}Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,23 % C, 5,99 % H, 3,97 % N, nájdené: 61,22 % C, 6,13 % H, 3,94 % N.

Príklad 81

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) Do roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,03

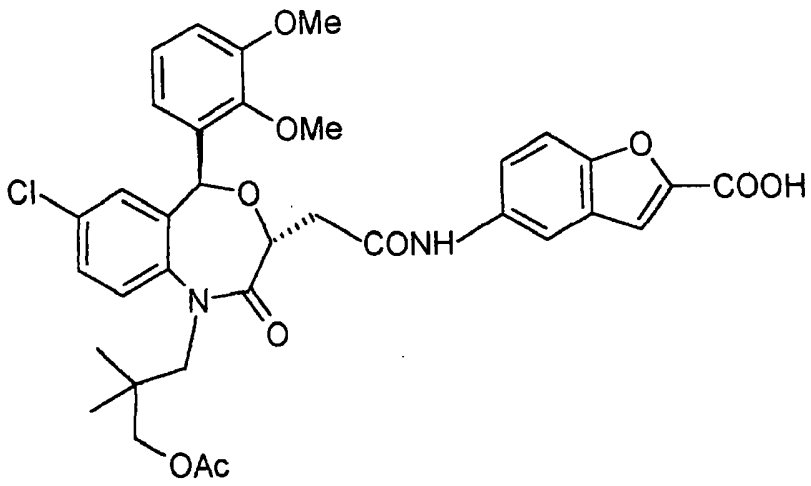
ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu metylesteru 5-aminobenzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,48 g, 2,11 mmólov), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml), premyje 1N kyselinou chlorovodíkovu a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a potom sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (1:1)]. Získa sa tak metylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,1 g, 1,59 mmólov, 83 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -95,7° (c = 0,15, MeOH. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3331 (NH), 1734 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,961 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 2,011 (3 H, s), 2,864 (1 H, dd, J = 5,8, 14,4 Hz), 3,040 (1 H, dd, J = 7,2, 14,4 Hz), 3,543 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,617 (3 H, s), 3,738 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,877 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,894 (3 H,s), 3,978 (3 H, s), 4,440 (1 H, dd, J = 5,8, 7,2 Hz), 4,567 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,313 (1 H,s), 6,648 (1 H,d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,51 (8 H, m), 8,063 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 8,07 až 8,14 (1 H, br). Pre $C_{36}H_{37}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 62,38 % C, 5,38 % H, 4,04 % N, nájdené: 62,19 % C, 5,59 % H, 3,80 % N.

2) Zmes metylesteru 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1 g, 1,44 mmólov), ktorý sa získal v príklade 81 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etanolu s hexánom (1:2). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]benzofurán-2-karboxylová

kyselina (0,72 g, 1,13 mmólov, 78 %) ako bezfarebné hranolky, teplota topenia: 171 až 172 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -108,5° (c = 0,16, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1714 a 1658 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,670 (3 H, s), 1,059 (3 H, s), 2,906 (1 H, dd, J = 5,6, 14,1 Hz), 3,094 (1 H, dd, J = 7,8, 14,4 Hz), 3,228 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,418 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,648 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,888 (3 H,s), 4,47 až 4,53 (2 H, m), 6,204 (1 H, s), 6,627 (1 H, s), 6,97 až 7,46 (8 H, m), 7,984 (1 H,s) a 8,16 až 8,28 (1 H, br). Pre $C_{33}H_{33}N_2O_9Cl.H_2O$ vypočítané: 60,50 % C, 5,38 % H, 4,28 % N, nájdené: 60,43 % C, 5,40 % H, 4,10 % N.

Príklad 82

5-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]benzofurán-2-karboxylová kyselina

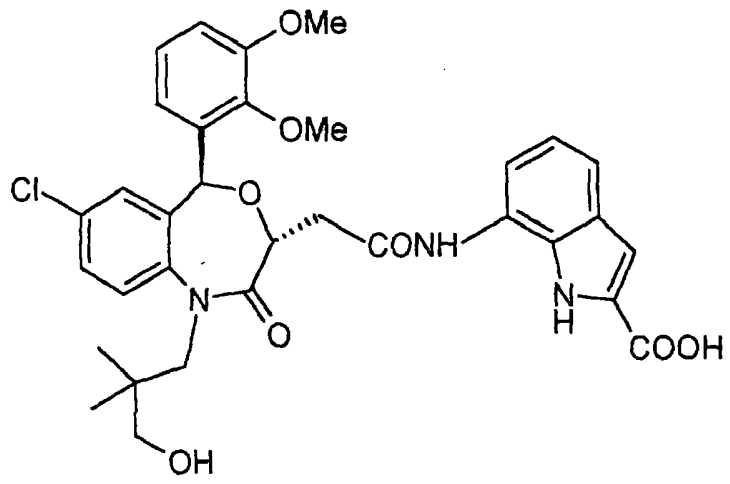


K zmesi 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,3 g, 0,471 mmólov), ktorá sa získala v príklade 81 ad 2), pyridínu (0,17 g, 2,12 mmólov) a etylacetátu (5 ml) sa pridal acetylchlorid (0,13 g, 1,65 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml) a zmes sa ďalej mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti.

Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]benzofurán-2-karboxylová kyselina (0,28 g, 0,412 mmólov, 88 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -95,3° (c = 0,21, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,976 (3 H, s), 1,033 (3 H, s), 1,941 (3 H, s), 2,918 (1 H, dd, J = 5,2, 15,4 Hz), 3,227 (1 H, dd, J = 8,8, 15,4 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,614 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,806 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,883 (3 H, s), 3,885 (1 H, d, J= 11,0 Hz), 4,56 až 4,65 (2 H, m), 6,346 (1 H, s), 6,672 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,95 až 7,45 (8 H, m), 7,921 (1 H, s) a8,84 až 8,96 (1 H, br). Pre $C_{35}H_{35}N_2O_{10}Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,09 % C, 5,27 % H, 4,07 % N, nájdené: 61,00 % C, 5,26 % H, 3,85 % N.

Príklad 83

7-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]indol-2-karboxylová kyselina



1) Do roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g,

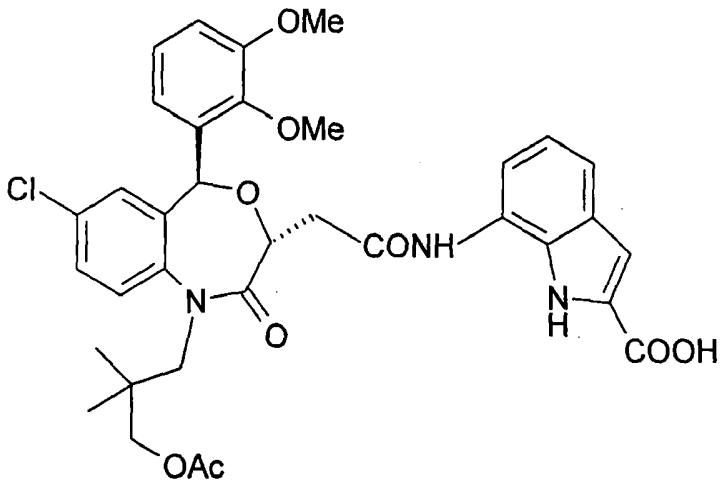
1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,03 mmólov) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal tionychlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a pridal sa k zmesi hydrochloridu metylesteru 7-aminoindol-2-karboxylovej kyseliny (0,51 g, 2,11 mmólov), ktorá sa získala v príklade 49 ad 3), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml), premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (1:1)]. Získa sa tak etylester 7-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]indol-2-karboxylovej kyseliny (1,1 g, 1,56 mmólov, 81 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -115,3° (c = 0,22, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3296 (NH), 1712 a 1666 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,986 (3 H, s), 1,046 (3 H, s), 1,394 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,011 (3 H, s), 2,931 (1 H, dd, J = 5,2, 13,6 Hz), 3,119 (1 H, dd, J = 8,2, 13,6 Hz), 3,543 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,621 (3 H, s), 3,781 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,894 (3 H, s), 3,929 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 4,387 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,473 (1 H, dd, J = 5,2, 8,2 Hz), 4,718 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,328 (1 H, s), 6 656 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,94 až 7,54 (10 H, m) a 8,24 až 8,28 (1 H, br).

2) Zmes etylesteru 7-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-indol-2-karboxylovej kyseliny (1 g, 1,42 mmólov), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s metanolom (10:1)]. Získa sa tak 7-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]indol-2-karboxylová kyselina (0,66 g,

1,04 mmólov, 73 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -111,9° (c = 0,38, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH) a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,828 (3 H, s), 0,925 (3 H, s), 3,056 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,206 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,447 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,559 (3 H, s), 3,616 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,859 (3 H, s), 4,45 až 4,52 (2 H, m), 6,206 (1 H, s), 6,520 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 6,96 až 7,54 (11 H, m). Pre $C_{33}H_{34}N_3O_8Cl.1,5\ H_2O$ vypočítané: 59,77 % C, 5,62 % H, 6,34 % N, nájdené: 59,37 % C, 5,48 % H, 6,43 % N.

Príklad 84

7-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]indol-2-karboxylová kyselina

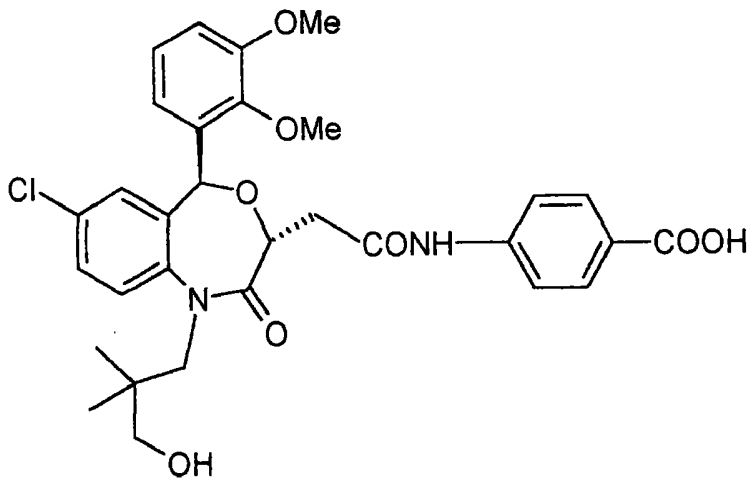


K zmesi 7-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]indol-2-karboxylovej kyeliny (0,3 g, 0,472 mmólov), ktorá sa získala v príklade 83 ad 2), pyridínu (0,17 g, 2,12 mmólov) a etylacetátu (5 ml) sa pridal acetylchlorid (0,13 g, 1,65 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml). Miešanie pokračuje ďalej 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a

nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 7-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]indol-2-karboxylová kyselina (0,25 g, 0,369 mmólov, 78 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -104,4° (c = 0,28, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 2400 (široký pás, COOH a NH) a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,020 (3 H, s), 1,038 (3 H, s), 2,024 (3 H, s), 3,046 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,608 (3 H, s), 3,641 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,770 (1 H, d, J = 9,4 Hz), 3,870 (1 H, d, J = 9,4 Hz), 3,889 (3 H, s), 4,528 (1 H, t, J = 6,6 H), 4,61 (1 H, t, J = 14,2 Hz), 6,321 (1 H, s), 6,581 (1 H, d, J = 2,6 Hz) a 7,02 až 7,58 (11 H, m). Pre $C_{35}H_{36}N_3O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,18 % C, 5,43 % H, 6,12 % N, nájdené: 61,42 % C, 5,83 % H, 6,46 % N.

Príklad 85

4-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoová kyselina



1) K roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal tionylchlorid (0,67 g, 5,61 mmólov) pri teplote

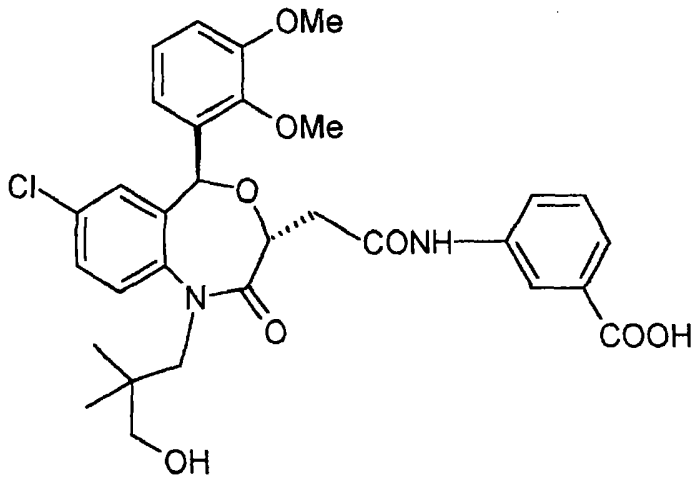
miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a získaný roztok sa pridal k zmesi etylesteru 4-aminobenzoovej kyseliny (0,51 g, 2,11 mmólov), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa k reakčnej zmesi pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml), premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a potom sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na stĺpci silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (3:1)]. Získa sa tak etylester 4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoovej kyseliny (1,01 g, 1,51 mmólov, 79 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -116,1° (c = 0,18, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3331 (NH), 1716 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,958 (3 H, s), 1,015 (3 H, s), 1,258 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,029 (3 H, s), 2,858 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 3,016 (1 H, dd, J = 7,4, 142, Hz), 3,540 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,616 (3 H, s), 3,732 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,876 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,30 až 4,44 (3 H, m), 4,561 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,303 (1 H, s), 6,649 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,39 (5 H, m), 7,564 (2 H, d, J = 8,4 Hz), 7,983 (2 H, d, J = 8,4 Hz) a 8,210 (1 H, br). Pre $C_{35}H_{39}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,01 % C, 5,89 % H, 4,20 % N, nájdené: 62,74 % C, 5,91 % H, 4,13 % N.

2) Zmes etylesteru 4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoovej kyseliny (0,9 g, 1,35 mmólov), ktorá sa získala v príklade 85 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s metanolom (10:1)]. Získa sa tak 4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoová kyselina (0,17 g, 0,285 mmólov, 21 %) ako bezfarebný amorfný prášok,

$[\alpha]_D^{22}$ -112,8° (c = 0,18, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a OH), 1682 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 0,665 (3 H, s), 1,059 (3 H, s), 2,889 (1 H, dd, J = 5,4, 13,4 Hz), 3,046 (1 H, dd, J = 6,6, 13,4 Hz), 3,187 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,408 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,625 (1 H,d, J = 12,4 Hz), 3,408 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,625 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,896 (3 H, s), 4,42 až 4,53 (2 H, m), 6,208 (1 H, s), 6,640 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 až 7,37 (5 H, m), 7,607 (2 H,d, J= 8,8 Hz), 8,051 (2 H, d, J = 8,8 Hz) a 8,12 až 8,24 (1 H, br). Pre $C_{31}H_{33}N_2O_8Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,44 % C, 5,65 % H, 4,62 % N, nájdené: 61,64 % C, 5,73 % H, 4,60 % N.

Príklad 86

3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoová kyselina



1) K roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,5 g, 0,962 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,02 ml) v tetrahydrofuráne (5 ml) sa pridal tionylchlorid (0,34 g, 2,81 mmólov) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a pridal sa k zmesi metylesteru 3-aminobenzoovej kyseliny (0,16 g, 1,06 mmólov), trietylamínu (0,48

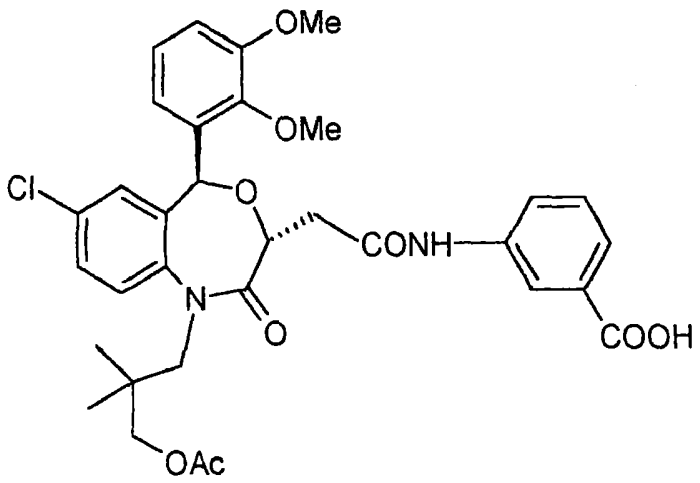
g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa k reakčnej zmesi pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml). premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a potom sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (4:3)]. Získa sa tak metylester 3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoovej kyseliny (0,47 g, 0,720 mmólov, 75 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -135,4° (c = 0,16, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3331 (NH), 1724 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,962 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 2,024 (3 H, s), 2,853 (1 H, dd, J = 6,4, 14,0 Hz), 3,011 (1 H, dd, J= 7,2, 14,0 Hz), 3,542 (1 H, d, J = 13,4 Hz), 3,623 (3 H, s), 3,734 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,879 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,896 (3 H, s), 3,961 (3 H, s), 4,420 (1 H, dd, J = 6,4, 7,2 Hz), 4,572 (1 H, d, J = 13,4 Hz), 6,310 (1 H, s), 6,655 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,97 až 7,42 (5 H, m), 7,76 až 7,86 (2 H, m) a 8,02 až 8,12 (2 H, m). Pre $C_{34}H_{37}N_2O_9Cl$ vypočítané: 62,53 % C, 5,71 % H, 4,29 % N, nájdené: 62,37 % C, 5,72 % H, 4,15 % N.

2) Zmes metylesteru 3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoovej kyseliny (0,37 g, 0,567 mmólov), ktorá sa získala v príklade 86 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2 ml) a etanolu (4 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoová kyselina (0,33 g, 0,553 mmólov, 97 %) ako bezfarebné hranolky, $[\alpha]_D^{22}$ -149,8° (c = 0,37, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3427, 3358 (NH a OH), 3600 až 2400 (široký pás, COOH), 1697 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,665 (3 H, s), 2,887 (1 H, dd, J = 5,4, 14,4 Hz), 3,059 (1 H, dd, J = 7,2, 14,4 Hz), 3,200 (1 H, d, J= 11,8

Hz), 3,400 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 3,618 (3 H, s), 3,636 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,888 (3 H, s), 4,44 až 4,53 (2 H, m), 6,203 (1 H, s), 6,627 (1 H,s), 6,96 až 7,45 (6 H, m), 7,823 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,962 (2 H, d, J = 8,2 Hz), 8,068 (1 H s) a 8,16 až 8,30 (1 H, br). Pre $C_{31}H_{33}N_2O_8Cl.H_2O$ vypočítané: 60,53 % C, 5,74 % H, 4,55% N, nájdené: 60,69 % C, 5,72 % H, 4,50 % N.

Príklad 87

3-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoová kyselina

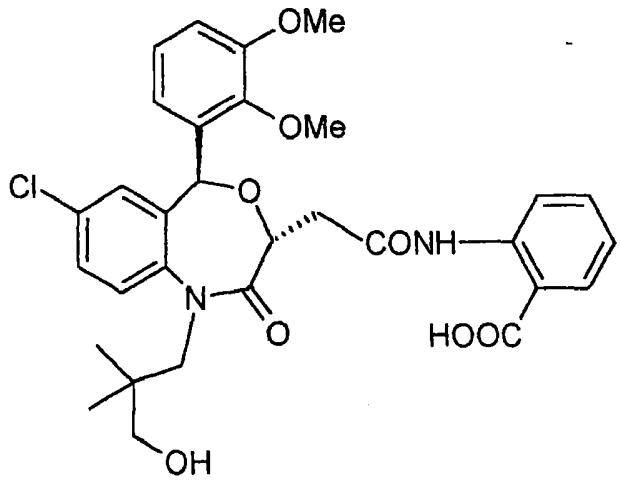


K zmesi 3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoovej kyseliny (0,1 g, 0,167 mmólov), ktorá sa získala v príklade 86 ad 2), pyridínu (60 mg, 0,752 mmólov) a etylacetátu (3 ml) sa pridal acetylchlorid (46 mg, 0,585 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml). V miešaní sa pokračuje ďalšiu 1 hodinu pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoová kyselina (94 mg, 0,147 mmólov, 88 %) ako

bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -142,1° (c = 0,27, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1722 a 1680 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,963 (3 H, s), 1,018 (3 H, s), 2,022 (3 H, s), 2,892 (1 H, dd, J = 6,0, 13,6 Hz), 3,098 (1 H, dd, J = 7,6, 13,6 Hz), 3,540 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,621 (3 H, s), 3,753 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,887 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,888 (3 H, s), 4,481 (1 H, dd, J = 6,0, 7,6 Hz), 4,575 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,306 (1 H, s), 6,660 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,791 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,02 až 8,05 (2 H, m) a 8,48 až 8,58 (1 H, br). Pre $C_{33}H_{35}N_2O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,16 % C, 5,60 % H, 4,32 % N, nájdené: 61,28 % C, 5,32 % H, 4,46 % N.

Príklad 88

2-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoová kyselina



1) K roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,5 g, 0,962 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,02 ml) v tetrahydrofuráne (5 ml) sa pridal tionylchlorid (0,34 g, 2,81 mmólov) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a pridal sa k zmesi metylesteru 2-aminobenzoovej kyseliny (0,16 g, 1,06 mmólov), trietylamínu (0,24

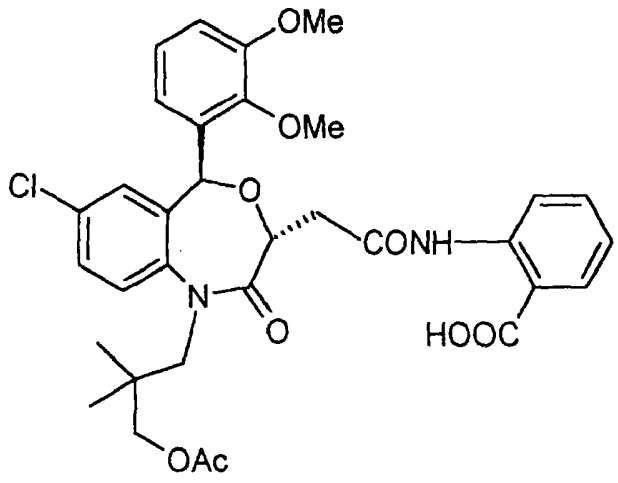
g, 2,41 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa k reakčnej zmesi pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml), premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a potom sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (2:1)]. Získa sa tak metylester 2-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoovej kyseliny (0,28 g, 0,429 mmólov, 45 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -175,0° (c = 0,25, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3275 (NH), 1738 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,953 (3 H, s), 1,030 (3 H, s), 2,030 (3 H, s), 2,946 (1 H, dd, J = 6,2, 15,0 Hz), 3,118 (1 H, dd, J = 6,6, 15,0 Hz), 3,551 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,735 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,856 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,861 (3 H, s), 3,883 (3 H, s), 4,509 (1 H, dd, J = 6,2, 6,6 Hz), 4,588 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,299 (1 H, s), 6,630 (1 H, s), 6,93 až 7,55 (7 H, m), 8,019 (1 H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz) a 8,631 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Pre $C_{34}H_{37}N_2O_9Cl$ vypočítané: 62,53 % C, 5,71 % H, 4,29 % N, nájdené: 62,29 % C, 5,57 % H, 4,08 % N.

2) Zmes metylesteru 2-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoovej kyseliny (0,23 g, 0,352 mmólov), ktorá sa získala v príklade 88 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (1,2 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoová kyselina (0,18 g, 0,301 mmólov, 86 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -181,2° (c = 0,11, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1682 a 1657 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,661 (3 H, s), 1,060 (3 H, s), 2,960 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 3,169 (1 H, dd, J = 7,2, 14,6 Hz), 3,222 (1 H, d, J = 12,4

Hz), 3,402 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,603 (3 H,s), 3,686 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,854 (3 H, s), 4,488 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 4,529 (1 H, dd, J = 5,8, 7,2 Hz), 6,176 (1 H, s), 6,616 (1 H, s), 6,93až 7,56 (7 H, m), 8,078 (1 H, d, J = 8,4 Hz) a 8,613 (1 H, d, J = 8,4 Hz). Pre $C_{31}H_{33}N_2O_8Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,44 % C, 5,65 % H, 4,62 % N, nájdené: 61,65 % C, 5,49 % H, 4,63 % N.

Príklad 89

2-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoová kyselina

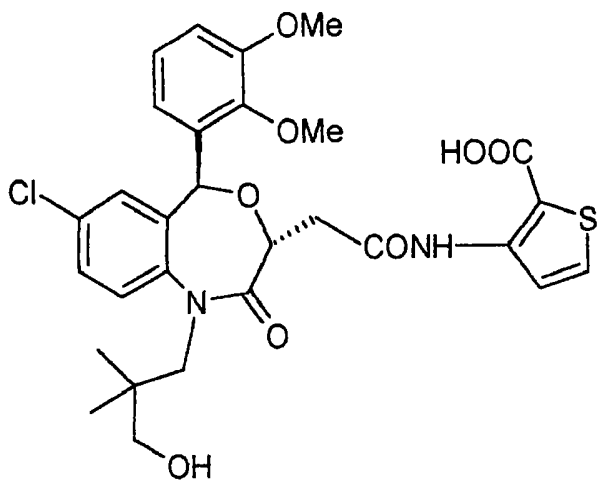


K zmesi 2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoovej kyseliny (0,1 g, 0,167 mmólov), ktorá sa získala v príklade 88 ad 2), pyridínu (60 mg, 0,752 mmólov) a etylacetátu (3 ml) sa pridal acetylchlorid (46 mg, 0,585 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote mestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (3 ml) a výsledná zmes sa miešala ďalšiu hodinu pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 2-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobenzoová kyselina (73 mg, 0,114 mmólov, 68

%) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -154,7° (c = 0,29, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1738 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,961 (3 H, s), 1,023 (3 H, s), 2,031 (3 H, s), 2,980 (1 H, dd, J = 5,4, 15,0 Hz), 3,259 (1 H, dd, J = 6,2, 15,0 Hz), 3,567 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,771 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,860 (3 H, s), 3,876 (3 H, d, J = 11,0 Hz), 4,559 (1 H, dd, J = 5,4, 6,2 Hz), 4,609 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 6,309 (1 H, s), 6,646 (1 H, s), 6,92 až 7,56 (7 H, m), 8,039 (1 H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz) a 8,639 (1 H, d, J = 8,0 Hz). Pre $C_{33}H_{35}N_2O_9Cl$ vypočítané: 62,02 % C, 5,52 % H, 4,38 % N, nájdené: 61,88 % C, 5,82 % H, 4,20 % N.

Príklad 90

3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-tiofénkarboxylová kyselina



1) K roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofurýne (5 ml) a výsledný roztok sa pridal

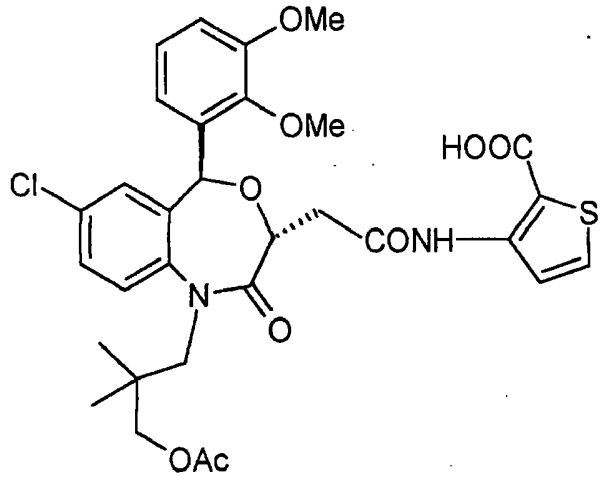
k zmesi etylesteru 3-amino-2-tiofénkarboxylovej kyseliny (0,33 g, 2,11 mmólov), trietylamínu (0,29 g, 2,88 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml), potom sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustil. Získaný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (1:2)]. Získa sa tak metylester 3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-tiofénkarboxylovej kyseliny (0,58 g, 0,880 mmólov, 46 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -202,0° (c = 0,12, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3325 (NH), 1734 a 1680 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,949 (3 H, s), 1,026 (3 H, s), 2,923 (1 H, dd, J = 6,0, 15,2 Hz), 3,097 (1 H, dd, J = 6,6, 15,2 Hz), 3,548 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,618 (3 H,s), 3,70 až 3,75 (2 H, m), 3,836 (3 H, s), 3,885 (3 H, s), 4,473 (1 H, dd, J = 6,0, 6,6 Hz), 4,583 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,299 (1 H, s), 6,638 (1 H, s), 6,95 až 7,33 (3 H, m), 7,436 (1 H, d, J = 5,4 Hz) a 8,062 (1 H, d, J = 5,4 Hz). Pre $C_{32}H_{35}N_2O_9SCl$ vypočítané: 58,31 % C, 5,35 % H, 4,25 % N, nájdené: 58,29 % C, 5,34 % H, 4,24 % N.

2) Zmes metylesteru 3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-tiofénkarboxylovej kyseliny (0,5 g, 0,759 mmólov), ktorý sa získal v príklade 90 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (1,5 ml) a etanolu (5 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-tiofénkarboxylová kyselina (0,30 g, 0,497 mmólov, 66 %) ako bezfarebné hranolky, teplota topenia: 154 až 155 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -193,1° (c = 0,15, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1697, 1680 a 1666 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

0,665 (3 H, s), 1,055 (3 H, s), 2,957 (1 H, dd, J = 5,8, 15,0 Hz), 3,147 (1 H, dd, J = 7,0, 15,0 Hz), 3,218 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,401 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,612 (3 H, s), 3,661 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,848 (3 H, s), 4,45 až 4,52 (2 H, m), 6,176 (1 H, s), 6,614 (1 H, s), 6,93 až 7,36 (5 H, m), 7,498 (1 H, d, J = 5,4 Hz) a 8,067 (2 H, d, J = 5,4 Hz). Pre $C_{29}H_{31}N_2O_8SCl.Et_2O$ vypočítané: 58,53 % C, 6,10 % H, 4,13 % N, nájdené: 58,42% C, 5,74 % H, 4,25 % N.

Príklad 91

3-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-tiofénkarboxylová kyselina

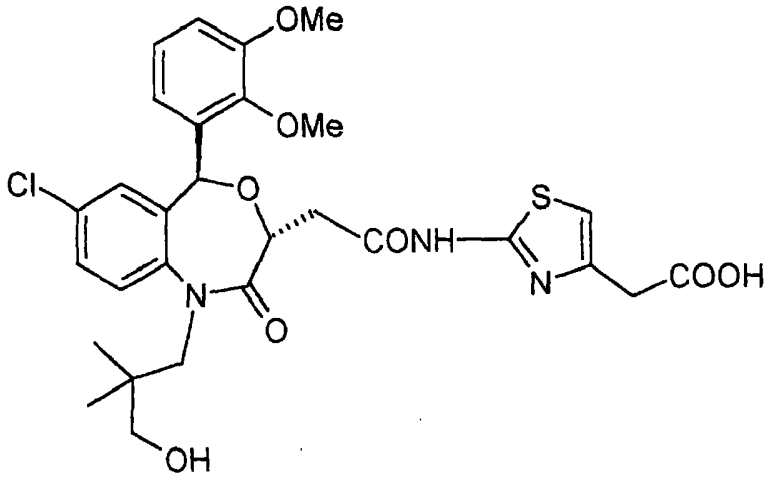


K zmesi 3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-tiofénkarboxylovej kyseliny (0,15 g, 0,249 mmólov), ktorá sa získala v príklade 90 ad 2), pyridínu (88 mg, 1,12 mmólov) a etylacetátu (3 ml) sa pridal acetylchlorid (68 mg, 0,871 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (3 ml). Miešanie pokračuje ďalšie 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetyl-

propyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-tiofénkarboxylová kyselina (0,12 g, 0,184 mmólov, 76 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -188,4° (c = 0,23, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1736 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,956 (3 H, s), 1,018 (3 H, s), 2,033 (3 H, s), 2,984 (1 H, dd, J = 6,2, 15,6 Hz), 3,263 (1 H, dd, J = 6,8, 15,6 Hz), 3,562 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,622 (3 H, s), 3,750 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,854 (3 H,s), 3,866 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 4,517 (1 H, dd, J = 6,2, 6,8 Hz), 4,604 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,298 (1 H, s), 6,647 (1 H, s), 6,93 až 7,36 (5 H, m), 7,482 (1 H, d, J = 5,6 Hz) a 8,081 (1 H, d, J = 5,6 Hz). Pre $C_{31}H_{33}N_2O_9SCl$ vypočítané: 57,72 % C, 5,16 % H, 4,34 % N, nájdené: 57,66 % C, 5,21 % H, 4,31% N.

Príklad 92

2-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminotiazol-4-octová kyselina



K roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila.

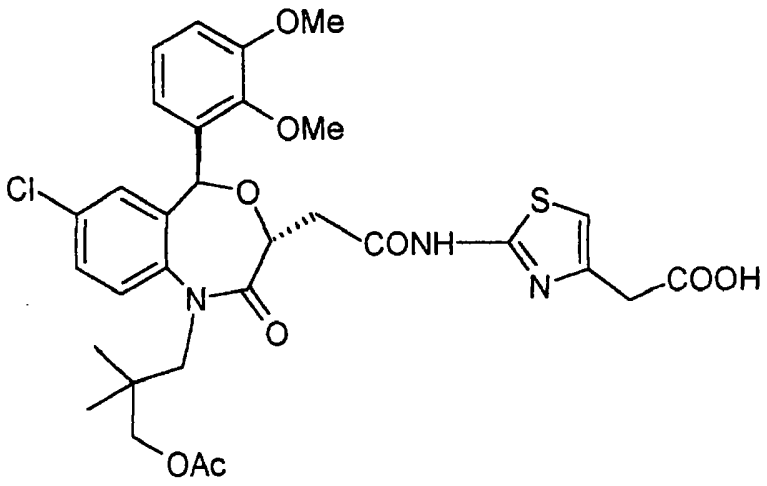
Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a pridal sa k zmesi hydrochloridu metylesteru 2-aminotiazol-4-octovej kyseliny (0,44 g, 2,11 mmólov), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml), premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a potom sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (1:1)]. Získa sa tak metylester 2-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminotiazol-4-octovej kyseliny (0,54 g, 0,801 mmólov, 42 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -140,1° (c = 0,13, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3261 (NH), 1738 a 1680 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,947 (3 H, s), 1,016 (3 H, s), 2,024 (3 H, s), 2,917 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 3,102 (1 H, dd, J = 7,0, 14,6 Hz), 3,543 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,714 (2 H,s), 3,725 (3 H, s), 3,726 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,858 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,436 (1 H, dd, J = 5,8, 7,0 Hz), 4,582 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,299 (1 H, s), 6,655 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,775 (1 H, s), 6,96 až 7,35 (5 H, m) a 9,45 až 9,60 (1 H, br). Pre $C_{32}H_{36}N_3O_9SCl$ vypočítané: 57,01 % C, 5,38 % H, 6,23 % N, nájdené: 57,13 % C, 5,15 % H, 6,33 % N.

2) Zmes metylesteru 2-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminotiazol-4-octovej kyseliny (0,48 g, 0,712 mmólov), ktorý sa získal v príklade 92 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2,2 ml) a etanolu (5 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminotiazol-4-octová kyselina (0,33 g, 0,534 mmólov, 75 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -142,6° (c = 0,36, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH) a 1660 (C=O). ^{1}H-NMR

spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,645 (3 H, s), 1,037 (3 H, s), 2,941 (1 H, dd, J = 5,6, 16,0 Hz), 3,13 až 3,29 (2 H, m), 3,391 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 3,605 (3 H, s), 3,64 až 3,70 (3 H, m), 3,881 (3 H, s), 4,44 až 4,54 (2 H, m), 6,164 (1 H, s), 6,614 (1 H, s), 6,744 (1 H, s) a 6,94 až 7,37 (5 H, m). Pre $C_{29}H_{32}N_3O_8SCl.0,3\ H_2O$ vypočítané: 55,86 % C, 5,27 % H, 6,74 % N, nájdené: 55,89 % C, 5,47 % H, 6,57 % N.

Príklad 93

2-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminotiazol-4-octová kyselina

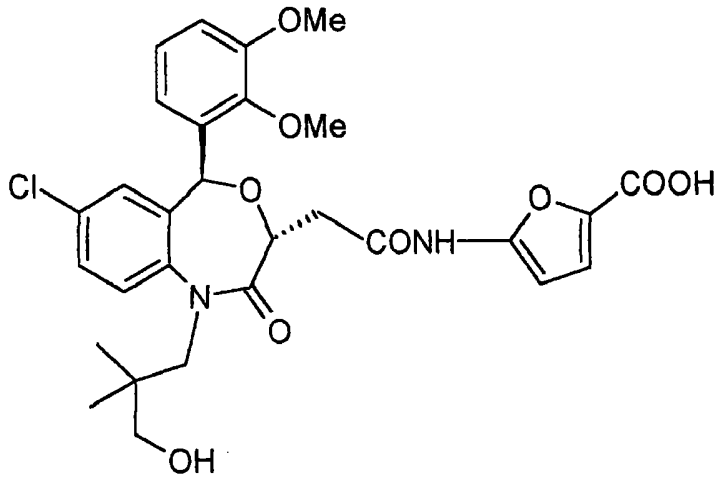


K zmesi 2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminotiazol-4-octovej kyseliny (0,15 g, 0,243 mmólov), ktorá sa získala v príklade 92 ad 2), pyridínu (86 mg, 1,09 mmólov) a etylacetátu (3 ml) sa pridal acetylchlorid (67 mg, 0,849 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml). Miešanie pokračuje pri teplote miestnosti cez noc. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 2-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminotiazol-4-octová kyselina (0,12 g, 0,182 mmólov, 75 %)

ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -134,8° (c = 0,24, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,941 (3 H, s), 1,015 (3 H, s), 2,017 (3 H, s), 2,953 (1 H, dd, J = 4,8, 15,6 Hz), 3,198 (1 H, dd, J = 7,8, 15,6 Hz), 3,548 (1 H,d, J = 14,6 Hz), 3,609 (3 H, s), 3,664 (2 H, s), 3,729 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,847 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,881 (3 H, s), 4,48 až 4,61 (2 H, m), 6,280 (1 H, s), 6,649 (1 H, s), 6,728 (1 H, s) a 6,93 až 7,40 (5 H, m). Pre $C_{31}H_{34}N_3O_9SCl.H_2O$ vypočítané: 54,90 % C, 5,19 % H, 6,21 % N, nájdené: 54,90 % C, 5,35 % H, 6,21 % N.

Príklad 94

5-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-furánkarboxylová kyselina



1) K roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a pridal sa k zmesi metylesteru 5-amino-2-furánkarboxylovej kyseliny (0,48 g, 4,80 mmólov),

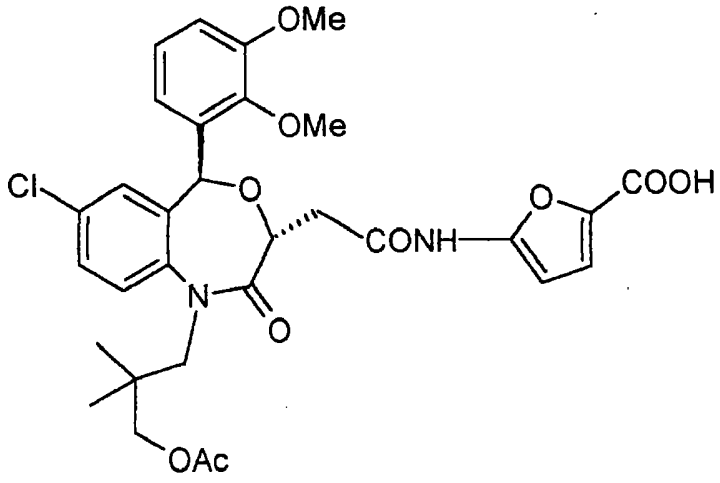
trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedil etylacetátom (50 ml), potom sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (3:2)]. Získa sa tak metylester 5-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-furánkarboxylovej kyseliny (0,51 g, 0,793 mmólov, 41 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -178,8° (c = 0,13, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3281, 3233 (NH), 1728 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (3 H, s), 1,020 (3 H, s), 2,028 (3 H, s), 2,903 (1 H, dd, J = 7,6, 14,6 Hz), 3,012 (1 H, dd, J = 7,0, 14,6 Hz), 3,547 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,630 (3 H,s), 3,732 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,866 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,879 (3 H, s), 3,894 (3 H, s), 4,385 (1 H, dd, J= 7,0 7,6 Hz), 4,589 (1 H,d, J = 14,4 Hz), 6,312 (1 H, s), 6,453 (1 H, d, J = 3,8 Hz), 6,671 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,89 až 7,35 (6 H, m) a 8,95 až 9,00 (1 H, br). Pre $C_{32}H_{35}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 59,77 % C, 5,49 % H, 4,36 % N, nájdené: 59,70 % C, 5,41 % H, 4,33 % N.

2) Zmes metylesteru 5-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-furánkarboxylovej kyseliny (0,41 g, 0,638 mmólov), ktorá sa získala v príklade 94 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (1,5 ml) a etanolu (5 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 5-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4.1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-furánkarboxylová kyselina (0,17 g, 1,14 mmólov, 98 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 155 až 158 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -160,6° (c = 0,15, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a OH), 1710, 1684 a 1655 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum

($CDCl_3$) δ: 0,854 (3 H, s), 0,934 (3 H, s), 2,848 (1 H, dd, J = 6,6, 15,4 Hz), 2,996 (1 H, dd, J = 7,0, 15,4 Hz), 3,202 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,430 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,585 (3 H, s), 3,681 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,883 (3 H, s), 4,428 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,460 (1 H, dd, J = 6,6, 7,0 Hz), 6,200 (1 H, s), 6,380 (1 H, d, J = 3,6 Hz), 6,529 (1 H,d, J = 2,0 Hz) a 7,05 až 7,63 (6 H, m). Pre $C_{29}H_{31}N_2O_9Cl.1,5\ H_2O$ vypočítané: 56,73 % C, 5,58 % H, 4,56 % N, nájdené: 56,49% C, 5,43 % H, 4,28 % N.

Príklad 95

5-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dime tylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-furánkarboxylová kyselina

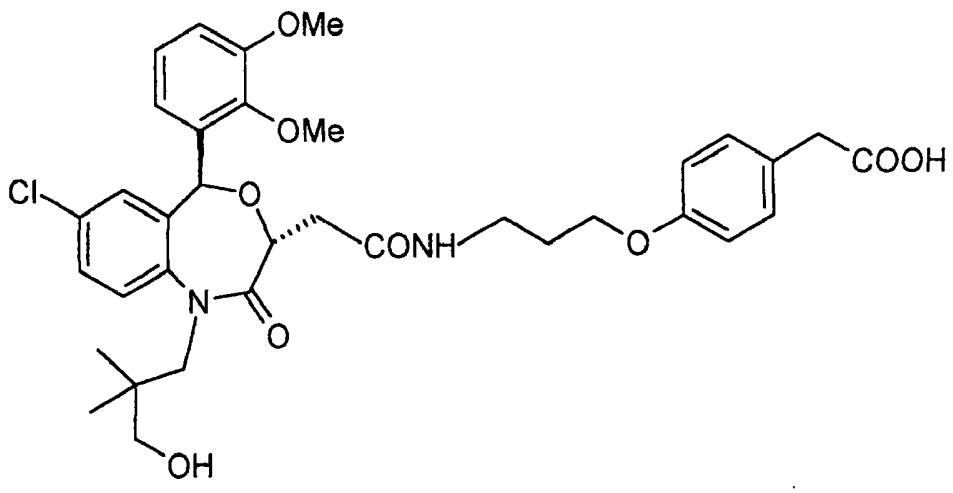


K zmesi 5-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-furánkarboxylovej kyseliny (0,1 g, 0,170 mmólov), ktorá sa získala v príklade 94 ad 2), pyridínu (60 mg, 0,767 mmólov) a etylacetátu (3 ml) sa pridal acetylchlorid (47 mg, 0,596 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (3 ml). V miešaní sa pokračuje ďalšie 3 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a

za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 5-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-2-furánkarboxylová kyselina (83 mg, 0,132 mmólov, 78 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -173,1° (c = 0,15, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH) a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,998 (6 H,s), 2,008 (3 H, s), 2,90 až 2,96 (2 H, m), 3,596 (3 H, s), 3,725 (1 H, d, J = 10,6 Hz), 3,733 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,830 (1 H, d, J = 10,6 Hz), 3,885 (3 H, s), 4,41 až 4,53 (2 H, m), 6,272 (1 H, s), 6,380 (1 H, d, J = 3,6 Hz), 6,550 (1 H, d, J = 2,0 Hz) a 7,05 až 7,63 (6 H, m). Pre $C_{31}H_{33}N_2O_{10}Cl.H_2O$ vypočítané: 57,54 % C, 5,45 % H, 4,33 % N, nájdené: 57,63 % C, 5,38 % H, 4,22 % N.

Príklad 96

4-[3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]fenyloctová kyselina



1) K roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 2,09 mmólov) a hydrochloridu metylesteru 4-(3-aminopropyloxy)benzoovej kyseliny (0,57 g, 2,20 mmólov) v N,N-dimetylformamide (10 ml) sa pridá

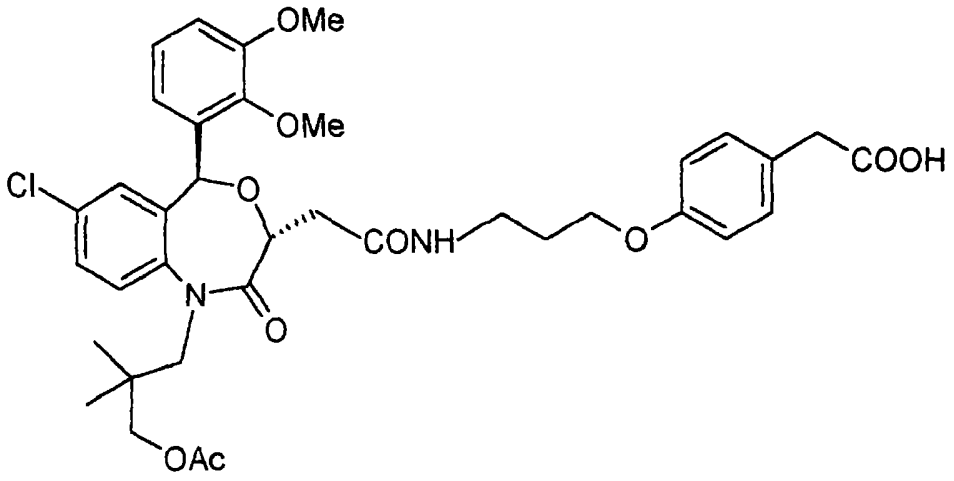
dietylkyanfosfát (0,38 g, 2,30 mmólov) a potom trietylamín (0,53 g, 5,23 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Získaná zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml), potom sa premyla vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rekryštalizoval zo zmesi hexánu s etylacetátom (1:1). Získa sa tak metylester 4-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]benzoovej kyseliny (1,28 g, 1,87 mmólov, 90 %) ako bezfarebné ihličky, tepota topenia: 147 až 149 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -166,8° (c = 0,21, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 3200 (široký pás, OH a NH), 1738 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,628 (3 H, s), 1,032 (3 H, s), 1,96 až 2,05 (2 H, m), 2,633 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 2,852 (1 H, dd, J = 8,0, 14,6 Hz), 3,135 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,338 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,436 (2 H, q, J = 6,6 Hz), 3,567 (2 H, s), 3,604 (3 H, s), 3,648 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,56 až 3,68 (1 H, m). 3,980 (3 H, s), 3,988 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,156 (1 H, dd, J = 4,2, 11,6 Hz), 4,38 až 4,47 (2 H, m), 6,05 až 6,12 (1 H, br), 6,150 (1 H, s), 6,603 (1 H, s) a 6,82 až 7,38 (9 H, m). Pre $C_{36}H_{43}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,29 % C, 6,34 % H, 4,10 % N, nájdené: 63,26 % C, 6,35 % H, 3,92 % N.

2) Zmes metylesteru 4-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3yl]acetyl]-aminopropyloxy]fenyloctovej kyseliny (1,18 g, 1,73 mmólov), ktorá sa získala v príklade 96 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (4 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 4-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]fenyloctová kyselina (0,95 g, 1,42 mmólov, 82 %) ako bezfarebné hranolky, teplota topenia: 125 až 128 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -147,3° (c = 0,20, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600

až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1716 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,521 (3 H,s), 0,920 (3 H, s), 1,82 až 1,95 (2 H, m), 2,529 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 2,749 (1 H, dd, J = 7,6, 14,2 Hz), 3,041 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,221 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,328 (2 H, q, J = 6,0 Hz), 3,484 (2 H, s), 3,491 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,499 (3 H, s), 3,786 (3 H,s), 3,887 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 4,25 až 4,33 (2 H, m), 6,036 (1 H,s), 6,04 až 6,14 (1 H, br), 6,507 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 6,72 až 7,27 (9 H, m). Pre $C_{35}H_{41}N_2O_9Cl.0,3\ H_2O$ vypočítané: 62,32 % C, 6,22 % H, 4,15 % N, nájdené: 62,28 % C, 6,32 % H, 4,01 % N.

Príklad 97

4-[3-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy)fenyloctová kyselina

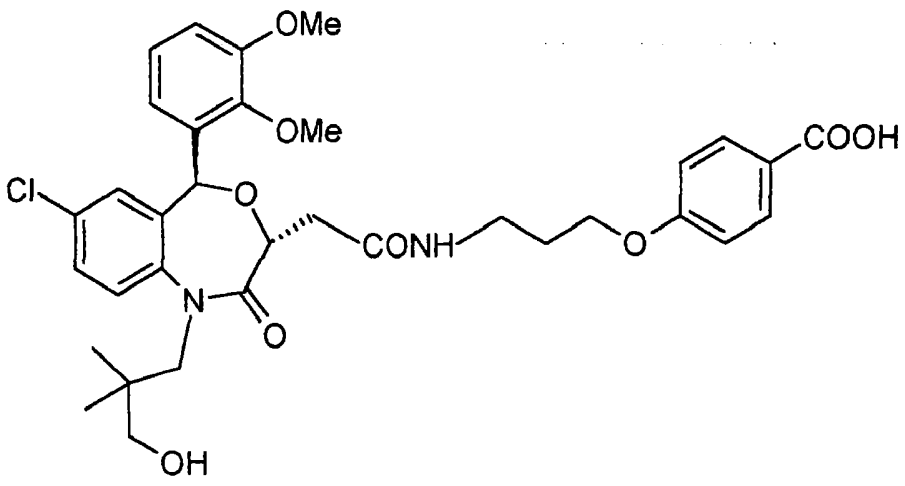


K zmesi 4-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]fenyloctovej kyseliny (0,5 g, 0,747 mmólov), ktorá sa získala v príklade 96 ad 2), pyridínu (0,27 g, 3,36 mmólov) a etylacetátu (5 ml) sa pridal acetylchlorid (0,21 g, 2,62 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (4 ml). V miešaní sa pokračuje ďalšie 3 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou

chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa rekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 4-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benz-oxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]fenyloctová kyselina (0,48 g, 0,675 mmólov, 90 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia:163 až 164 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -144,8° (c = 0,19, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1674 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,923 (3 H, s), 0,993 (3 H, s), 1,92 až 2,05 (2 H, m), 2,013 (3 H, s), 2,626 (1 H, dd, J = 5,8, 14,4 Hz), 2,833 (1 H, dd, J = 7,8, 14,4 Hz), 3,415 (2 H, q, J = 6,2 Hz), 3,477 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,577 (2 H, s), 3,599 (3 H, s), 3,706 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,833 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,883 (3 H, s), 3,960 (2 H, t, J= 6,0 Hz), 4,388 (1 H, dd, J = 5,8, 7,8 Hz), 4,499 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,16 až 6,26 (1 H, br), 6,244 (1 H,s), 6,623 (1 H, d, J = 2,0 Hz) a 6,81 až 7,36 (9 H, m). Pre $C_{37}H_{43}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 62,49 % C, 6,09 % H, 3,94 % N, nájdené: 62,55 % C, 6,17 % H, 3,81 % N.

Príklad 98

4-[3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]benzoová kyselina



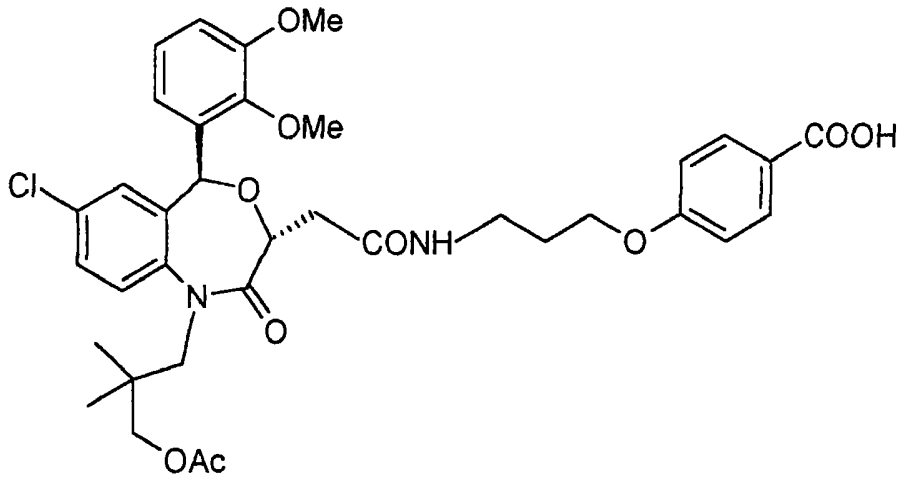
1) K roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 2,09 mmólov) a hydrochloridu etylesteru 4-(3-aminopropyloxy)benzoovej kyseliny (0,57 g, 2,20 mmólov) v N,N-dimetylformamide (10ml) sa pridá dietylkyanfosfát (0,38 g, 2,30 mmólov) a potom trietylamín (0,53 g, 5,23 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Získaná zmes sa zriedila etylacetátom (100 ml), potom sa premyla vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi hexánu s etylacetátom (1:1). Získa sa tak etylester 4-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]benzoovej kyseliny (1,38 g, 2,02 mmólov, 97 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 172 až 173 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -153,5° (c = 0,28, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH a NH), 1709 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,630 (3 H, s), 1,381 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,96 až 2,10 (2 H, m), 2,648 (1 H, dd, J= 5,8, 14,2 Hz), 2,843 (1 H, dd, J = 7,4, 14,2 Hz), 3,139 (1 H,t, J = 11,5 Hz), 3,344 (1 H,d, J = 14,2 Hz), 3,351 (2 H, q, J= 6,2 Hz), 3,600 (1 H, dd, J = 3,8, 11,5 Hz), 3,603 (3 H, s), 3,886 (3 H, s), 4,053 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 4,143 (1 H, dd, J = 3,8, 11,5 Hz), 4,349 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,39 až 4,46 (2 H, m), 6,04 až 6,10 (1 H, br), 6,154 (1 H, s), 6,603 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,887 (2 H , d, J = 8,8 Hz), 6,95 až 7,39 (5 H, m) a 7,987 (2 H, d, J = 8,8 Hz). Pre $C_{36}H_{43}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,29 % C, 6,34 % H, 4,10 % N, nájdené: 62,89 % C, 6,45 % H, 4,14 % N.

2) Zmes etylesteru 4-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-aminopropyloxy]benzoovej kyseliny (1,2 g, 1,79 mmólov), ktorá sa získala v príklade 98 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (4 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 4-[3-

-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]benzoová kyselina (0,74 g, 1,13 mmólov, 64 %) ako bezfarebné hranolky, teplota topenia: 138 až 139 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -157,6° (c = 0,18, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH) a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,634 (3 H, s), 1,035 (3 H,s), 2,00 až 2,10 (2 H, m), 2,665 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 2,856 (1 H, dd, J = 7,4, 14,2 Hz), 3,157 (1 H, t, J = 12,2 Hz), 3,349 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,459 (2 H, q, J = 5,6 Hz), 3,603 (3 H, s). 3,605 (1 H, dd, J = 12,2 Hz), 3,885 (3 H, s), 4,070 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 4,39 až 4,47 (2 H, m), 6,154 (1 H, s), 6,12 až 6,22 (1 H, br), 6,602 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,88 až 7,34 (7 H, m) a 8,015 (2 H, d, J= 8,8 Hz). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,49 % C, 6,07 % H, 4,22 % N, nájdené: 61,53 % C, 6,11 % H, 3,88 % N.

Príklad 99

4-[3-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]benzoová kyselina

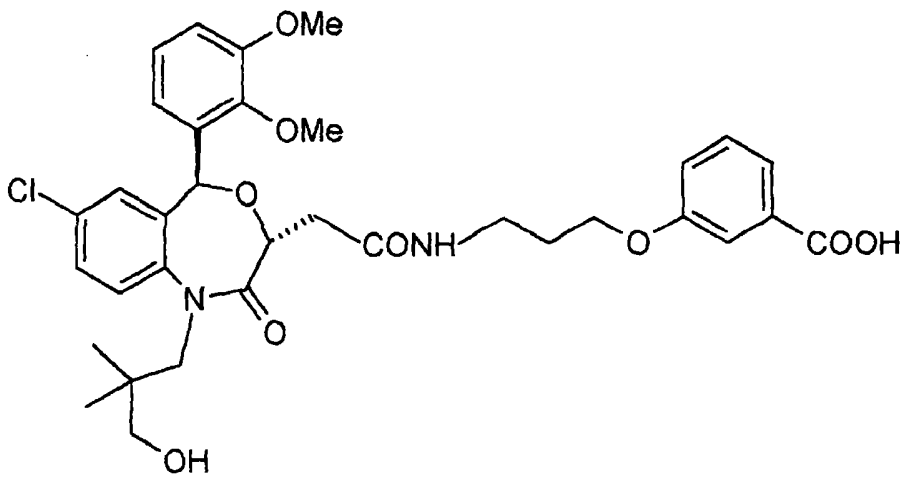


K zmesi 4-[[3-[(3R,5S)-7-chlór-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]-benzoovej kyseliny (0,4 g, 0,611 mmólov), ktorá sa získala v príklade 98 ad 2), pyridínu (0,21 g, 2,75 mmólov) a etylacetátu (5 ml) sa pridal acetylchlorid (0,17 g, 2,14 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi

pridala voda (4 ml). V miešaní sa pokračuje ďalšie 3 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 4-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benz-oxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]benzoová kyselina (0,33g, 0,473 mmólov, 77 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -140,7° (c = 0,12, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732, 1714 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,938 (3 H,s), 1,000 (3 H, s), 1,96 až 2,10 (2 H, m), 2,017 (3 H, s), 2,660 (1 H, dd, J = 5,8, 14,0 Hz), 2,860 (1 H, dd, J = 7,6, 14,0 Hz), 3,456 (2 H, q, J = 6,3 Hz), 3,506 (1 H, t, J = 13,8 Hz), 3,603 (2 H, s), 3,709 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,852 (1 H, dd, J = 11,0 Hz), 3,881 (3 H, s), 4,061 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 4,407 (1 H, dd, J = 5,8, 7,6 Hz), 4,517 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,253 (1 H, s), 6,28 až 6,38 (1 H, br), 6,627 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,890 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 až 7,36 (5 H, m) a 7,984 (2 H, d, J= 8,8 Hz). Pre $C_{36}H_{41}N_2O_{10}Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,23 % C, 5,99 % H, 3,97 % N, nájdené: 61,19 % C, 5,81 % H, 3,81 % N.

Príklad 100

3-[3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]benzoová kyselina



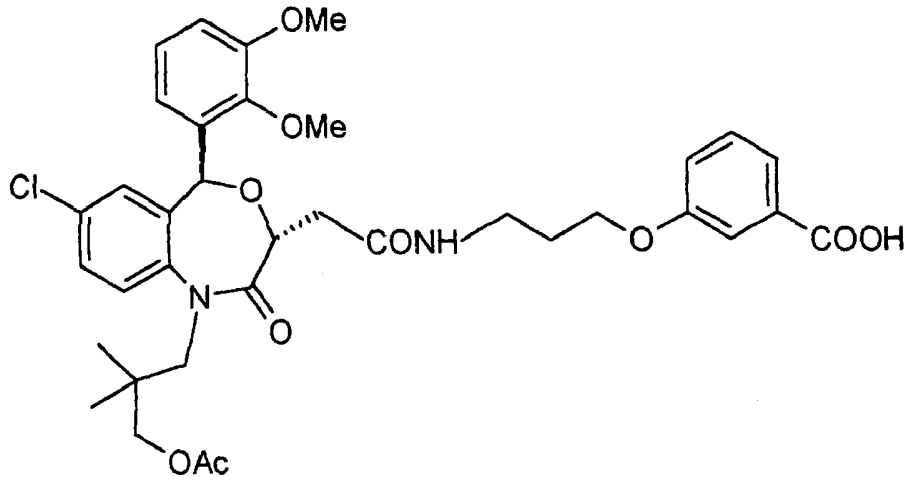
1) K roztoku hydrochloridu (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 2,09 mmólov) a metylesteru 3-(3-aminopropyloxy)benzoovej kyseliny (0,54 g, 2,20 mmólov) v N,N-dimetylformamide (10 ml) sa pridá dietylkyanfosfát (0,38 g, 2,30 mmólov) a potom trietylamín (0,53 g, 5,23 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Tento roztok sa zriedil etylacetátom (100 ml), potom sa premyl vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak metylester 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]benzoovej kyseliny (1,28 g, 1,87 mmólov, 90 %) ako bezfarebné hranolky, teplota topenia: 99 až 100 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -154,7° (c = 0,19, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 3200 (široký pás, OH a NH), 1720 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,628 (3 H, s), 1,027 (3 H, s), 1,99 až 2,08 (2 H, m), 2,645 (1 H, dd, J = 6,0, 14,4 Hz), 2,859 (1 H, dd, J = 7,8, 14,4 Hz), 3,134 (1 H, t, J = 11,4 Hz), 3,344 (1 H, d, J = 15,0 Hz), 3,456 (2 H, q, J = 6,6 Hz), 3,601 (3 H, s), 3,603 (1 H, dd, J = 3,6, 11,3 Hz), 3,887 (3 H,s), 3,916 (3 H, s), 4,055 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 4,137 (1 H, dd, J = 3,6, 11,4 Hz), 4,38 až 4,47 (2 H, m), 6,04 až 6,12 (1 H, br), 6,152 (1 H, s), 6,597 (1 H, d, J = 2,0 Hz) a 6,95 až 7,66 (9 H, m). Pre $C_{35}H_{41}N_2O_9Cl.H_2O$ vypočítané: 61,49 % C, 6,07 % H, 4,22 % N, nájdené: 61,38 % C, 6,35 % H, 3,81 % N.

2) Zmes metylesteru 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]benzoovej kyseliny (1,3 g, 1,94 mmólov), ktorá sa získala v príklade 100 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (4 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2).

Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]-benzoová kyselina (1,09 g, 1,66 mmólov, 86 %) ako bezfarebné hranolky, teplota topenia: 132 až 134 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -161,8° (c = 0,24, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a OH), 1712 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,632 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,96 až 2,08 (2 H, m), 2,665 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 2,867 (1 H, dd, J = 7,4, 14,6 Hz), 3,160 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,351 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,469 (2 H, q, J = 6,0 Hz), 3,597 (3 H, s), 3,608 (1 H, dd, J = 11,8 Hz), 3,879 (3 H, s), 4,068 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,39 až 4,46 (2 H, m), 6,149 (1 H, s), 6,12 až 6,24 (1 H, br), 6,599 (1 H, d, J = 1,6 Hz) a 6,94 až 7,71 (9 H, m). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,49 % C, 6,07 % H, 4,22 % N, nájdené:61,35 % C, 6,08 % H, 4,13 % N.

Príklad 101

3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]benzoová kyselina

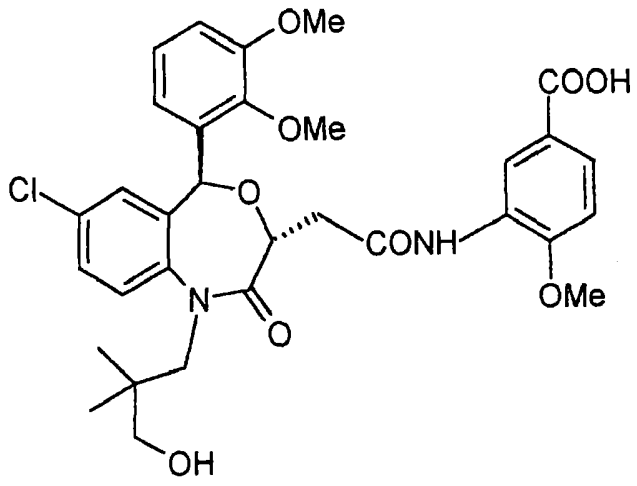


K zmesi 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3-5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]benzoovej kyseliny (0,4 g, 0,611 mmólov), ktorá sa získala v príklade 100 ad 2), pyridínu (0,2 g, 2,75 mmólov) a etylacetátu (5 ml) sa pridal acetylchlorid (0,17 g, 2,14 mmólov). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a po pridaní vody

(4 ml) sa ďalej mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelila, premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropyloxy]benzoová kyselina (0,29 g, 0,416 mmólov, 68 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -150,1° (c = 0,19, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a OH), 1722 a 1676 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,931 (3 H, s), 0,989 (3 H, s), 1,96 až 2,10 (2 H, m), 2,015 (3 H, s), 2,659 (1 H, dd, J = 5,6, 13,6 Hz), 2,861 (1 H, dd, J = 7,4, 13,6 Hz), 3,463 (2 H, q, J = 6,4 Hz), 3,502 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,599 (3 H,s), 3,711 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,854 (1 H, dd, J = 11,0 Hz), 3,878 (3 H,s), 4,055 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 4,403 (1 H, dd, J = 5,6, 7,4 Hz), 4,511 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,249 (1 H,s), 6,22 až 6,34 (1 H, br), 6,623 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 6,93 až 7,70 (9 H, m). Pre $C_{36}H_{41}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 62,02 % C, 5,93 % H, 4,02 % N, nájdené: 61,72 %C, 5,96 % H, 3,95 % N.

Príklad 102

3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxybenzoová kyselina



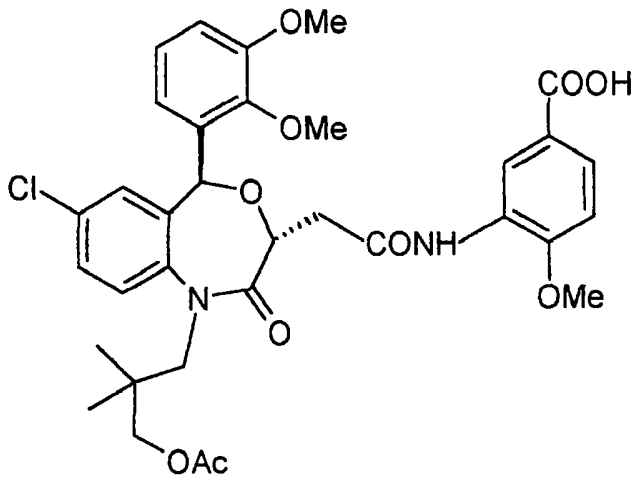
1) K roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal tionychlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a pridal k zmesi hydrochloridu metylesteru 3-amino-4-metoxybenzoovej kyseliny (0,46 g, 2,11 mmólov), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Odparok sa zriedil etylacetátom(50 ml), potom sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom(1:1)]. Získa sa tak metylester 3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxybenzoovej kyseliny (0,68 g, 0,995 mmólov, 52 %) ako bezfarebné ihličky, teplota topenia: 138 až 140 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -176,0° (c = 0,14, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3335 (NH), 1716 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (3 H, s), 1,015 (3 H, s), 2,020 (3 H, s), 2,870 (1 H, dd, J = 6,2, 14,8 Hz), 3,037 (1 H, dd, J = 6,2, 14,8 Hz), 3,543 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,609 (3 H, s), 3,717 (1 H, d, J= 11,0 Hz), 3,850 (3 H, s), 3,889 (3 H, s), 3,85 až 3,89 (1 H, m), 4,464 (1 H, t, J = 6,2 Hz), 4,573 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,299 (1 H, s), 6,636 (1 H, s), 6,87 až 7,34 (6 H, m), 7,799 (1 H, dd, J= 2,2, 8,4 Hz), 8,186 (1 H, s) a 8,964 (1 H,d, J = 2,2 Hz). Pre $C_{35}H_{39}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 59,91 % C, 5,75 % H, 4,37 % N, nájdené: 61,76 % C, 5,81 % H, 3,97 % N.

2) Zmes metylesteru 3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxybenzoovej kyseliny (0,58 g, 0,849 mmólov), ktorá sa získala v príklade 102 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2 ml) a etanolu (5 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu

sodného, vysušil síranom sodným a a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s metanolom (10:1)] a prekryštalizovaním zo zmesi etanolu s hexánom (1:10). Získa sa tak 3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxybenzoová kyselina (0,2 g, 0,319 mmólov, 38 %) ako bezfarebné ihličky, teplota topenia: 171 až 173 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -171,7° (c = 0,14, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1684, 1660 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,654 (3 H, s), 1,053 (3 H, s), 2,884 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 3,086 (1 H, dd, J = 7,0, 14,2 Hz), 3,166 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,396 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,638 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,45 až 4,52 (2 H, m), 6,195 (1 H,s), 6,618 (1 H, s), 6,90 až 7,37 (6 H, m), 7,849 (1 H,dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 8,160 (1 H, s) a 8,999 (1 H,d, J = 2,2 Hz). Pre $C_{32}H_{35}N_2O_9Cl.0,8\ H_2O$ vypočítané: 59,91 % C, 5,75 % H, 4,37 % N, nájdené: 59,92 % C, 5,65 % H, 4,27 % N.

Príklad 103

3-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxybenzoová kyselina

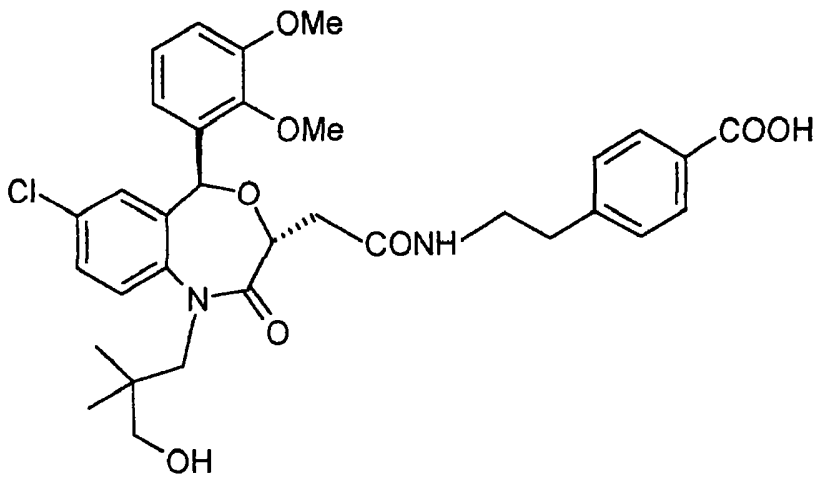


K zmesi 3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxy-

benzoovej kyseliny (0,1 g, 0,159 mmólov), ktorá sa získala v príklade 102 ad 2), pyridínu (57 mg, 0,718 mmólov) a etylacetátu (2 ml) sa pridal acetylchlorid (44 mg, 0,558 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (2 ml). V miešaní sa pokračuje ďalšie 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benz-oxazepin-3-yl]acetyl]amino-4-metoxybenzoová kyselina (92 mg, 0,137 mmólov, 86 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -176,2° (c = 0,16, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH) a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (3 H, s), 1,016 (3 H, s), 2,875 (1 H, dd, J = 6,2, 15,0 Hz), 3,049 (1 H, dd, J = 7,0, 15,0 Hz), 3,553 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,719 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,874 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,868 (3 H, s), 3,892 (3 H, s), 4,478 (1 H, t, J = 6,2, 7,0 Hz), 4,578 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,305 (1 H, s), 6,643 (1 H, s), 6,89 až 7,34 (6 H, m), 7,846 (1 H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,189 (1 H, s) a 9,025 (1 H, d, J= 2,0 Hz). Pre $C_{34}H_{37}N_2O_{10}Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 60,22 % C, 5,65 % H, 4,13 % N, nájdené: 60,28 %C, 5,71 % H, 4,16 % N.

Príklad 104

4-[2-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetylamino]etyl]benzoová kyselina



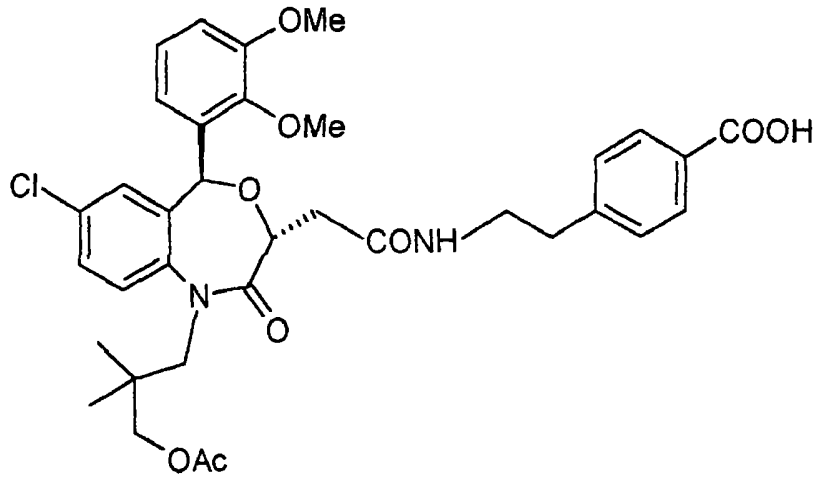
1) K roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,7 g, 1,46 mmólov) a hydrochloridu metylesteru 4-(2-aminoetyl)benzoovej kyseliny (0,33 g, 1,54 mmólov) v N,N-dimetylformamide (7 ml) sa pridá dietylkyanfosfát (0,26 g, 1,61 mmólov) a potom trietylamín (0,37 g, 3,65 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Tento roztok sa zriedil etylacetátom (100 ml), potom sa premyl vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (2:1)] a potom prekryštalizovaním zo zmesi éteru s hexánom (1:1). Získa sa tak metylester 4-[2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetylamino]etyl]benzoovej kyseliny (0,62 g, 0,970 mmólov, 66 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 167 až 169 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -161,3° (c = 0,20, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, NH a OH), 1720 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,626 (3 H, s), 1,034 (3 H, s), 2,591 (1 H, dd, J = 5,6, 14,4 Hz), 2,812 (1 H, dd, J = 7,8, 14,4 Hz), 2,864 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,126 (1 H, t, J = 11,8 Hz), 3,345 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,46 až 3,57 (3 H, m), 3,597 (3 H, s), 3,886 (3 H, s), 4,142 (1 H, dd, J = 4,4, 11,8 Hz), 4,34 až 4,43 (2 H, m), 5,82 až 5,92 (1 H, br), 6,128 (1 H,s), 6,602 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,15 až 7,36 (7 H, m) a 7,965 (2 H,d, J= 8,4 Hz). Pre $C_{34}H_{39}N_2O_8Cl$ vypočítané: 63,89 % C, 6,15 % H, 4,38 % N, nájdené: 63,67 % C, 6,10 % H, 4,21 % N.

2) Zmes metylesteru 4-[2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetylamino]etyl]benzoovej kyseliny (0,52 g, 0,814 mmólov), ktorý sa získal v príklade 104 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2 ml) a etanolu (6 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s

metanolom (5:1)]. Získa sa tak 4-[2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl-amino]etyl]benzoová kyselina (0,25 g, 0,400 mmólov, 49 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -167,2° (c = 0,17, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1711 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,638 (3 H, s), 1,042 (3 H, s), 2,615 (1 H, dd, J = 5,6, 14,0 Hz), 2,834 (1 H, dd, J = 7,2, 14,0 Hz), 2,889 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 3,161 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,364 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,51 až 3,62 (3 H, m), 3,599 (3 H, s), 3,885 (3 H, s), 4,37 až 4,45 (2 H, m), 5,96 až 6,06 (1 H, br), 6,122 (1 H,s), 6,602 (1 H,s), 6,96 až 7,35 (7 H, m) a 8,007 (2 H, d, J = 8,4 Hz). Pre $C_{33}H_{37}N_2O_8Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 62,51 % C, 6,04 % H, 4,42 % N, nájdené: 62,67 % C, 6,22 % H, 4,46 % N.

Príklad 105

4-[2-[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetylamino]etyl]benzoová kyselina

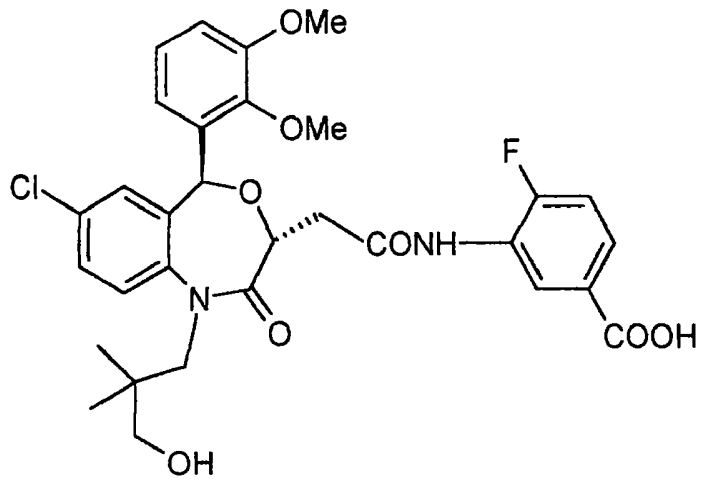


K zmesi 4-[2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetylamino]etyl]-benzoovej kyseliny (0,15 g, 0,240 mmólov), ktorá sa získala v príklade 104 ad 2), pyridínu (85 mg, 1,08 mmólov) a etylacetátu (3 ml) sa pridal acetylchlorid (66 mg, 0,840 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi

pridala voda (3 ml). Miešanie pokračuje ďalšiu hodinu pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 4-[2-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benz-oxazepin-3-yl]acetylamino]etyl]benzoová kyselina (0,11 g, 0,165 mmólov, 69 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -158,3° (c = 0,23, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1714 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:$[\alpha]_D^{22}$ - IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,938 (3 H, s), 1,005 (3 H, s), 2,027 (3 H, s), 2,613 (1 H, dd, J = 5,6, 14,4 Hz), 2,79 až 2,92 (3 H, m), 3,48 až 3,55 (3 H, m), 3,603 (3 H,s), 3,715 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,885 (3 H, s), 4,380 (1 H, dd, J = 5,6, 8,2 Hz), 4,500 (1 H,d, J = 14,0 Hz), 6,12 až 6,20 (1 H, br), 6,238 (1 H,s), 6,627 (1 H, s), 6,95 až 7,32 (7 H, m) a 7,982 (2 H, d, J= 8,0 Hz). Pre $C_{35}H_{39}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,01 % C, 5,89 % H, 4,20 % N, nájdené: 62,73 % C, 6,11 % H, 3,95 % N.

Príklad 106

3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórbenzoová kyselina



1) K roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0

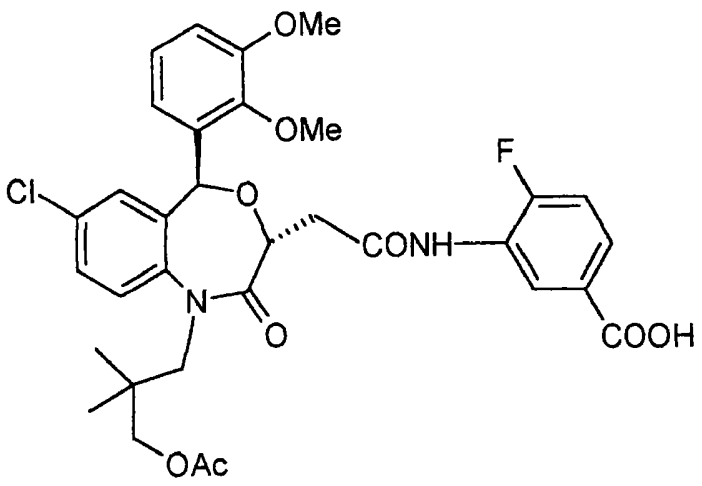
g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a pridal sa k zmesi hydrochloridu metylesteru 3-amino-4-fluórbenzoovej kyseliny (0,43 g, 2,11 mmólov), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrifuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedil etylacetátom (50 ml), potom sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloriddu sodného, vysušil síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom(1:1)]. Získa sa tak metylester 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórbenzoovej kyseliny (0,88 g, 1,31 mmólov, 68 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -108,3° (c = 0,21, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3321 (NH), 1728 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,958 (3 H, s), 1,020 (3 H, s), 2,022 (3 H, s), 2,881 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 3,077 (1 H,dd, J = 7,0, 14,6 Hz), 3,549 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,621 (3 H, s), 3,722 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,874 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,888 (3 H,s), 3,892 (3 H, s), 4,423 (1 H, dd, J= 5,8, 7,0 Hz), 4,582 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,304 (1 H, s), 6,659 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 až 7,39 (6 H, m), 7,74 až 7,86 (1 H, m), 8,134 (1 H, br) a 8,90 až 8,94 (1 H, m). Pre $C_{34}H_{36}N_2O_9ClF$ vypočítané: 60,85 % C, 5,41 % H, 4,17 % N, nájdené: 60,73 %C, 5,72 % H, 4,39 % N.

2) Zmes metylesteru 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórbenzoovej kyseliny (0,78 g, 1,6mmólov), ktorý sa získal v príklade 106 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2,5 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 1 hodinu pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil prekryštalizovaním zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-

[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrhahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórbenzoová kyselina (0,43 g, 0,699 mmólov, 60 %) ako bezfarebné ihličky, teplota topenia: 163 až 166 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -108,6° (c = 0,15, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1711, 1676 a 1655 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,667 (3 H, s), 1,043 (3 H, s), 2,905 (1 H, dd, J = 5,4, 15,0 Hz), 3,110 (1 H, dd, J = 7,2, 15,0 Hz), 3,155 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,415 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,609 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,894 (3 H, s), 4,44 až 4,52 (2 H, m), 6,197 (1 H, s), 6,623 (1 H, s), 6,97 až 7,37 (6 H, m), 7,76 až 7,84 (1 H, m), 8,381 (1 H, br) a 8,828 (1 H, d, J = 7,0 Hz). Pre $C_{31}H_{32}N_2O_8ClF$ vypočítané: 60,54 % C, 5,24 % H, 4,55 % N, nájdené: 60,35 % C, 5,56 % H, 4,38 % N.

Príklad 107

3-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórbenzoová kyselina

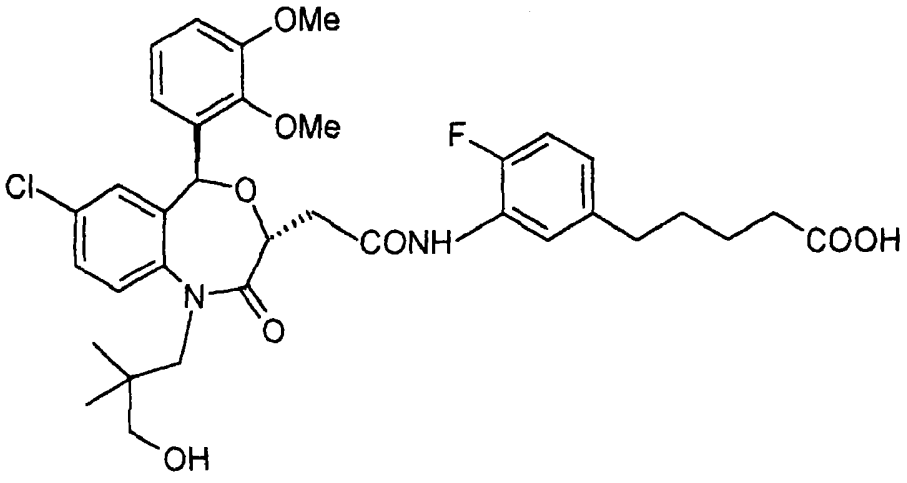


K zmesi 3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórbenzoovej kyseliny (0,2 g, 0,325 mmólov), ktorá sa získala v príklade 106 ad 2), pyridínu (0,12 g, 1,46 mmólov) a etylacetátu (3 ml) sa pridal acetylchlorid (89 mg, 1,14 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k tejto zmesi pridala voda (3 ml). V miešaní sa pokračuje ďalšie 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a

nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benz-oxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórbenzoová kyselina (0,17 g, 0,259 mmólov, 80 %) ako bezfarebné ihličky, teplota topenia: 146 až 149 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -105,0° (c = 0,14, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1743, 1724, 1709, 1684 a 1649 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,963 (3 H, s), 1,013 (3 H, s), 2,024 (3 H, s), 2,901 (1 H, dd, J = 6,0, 14,2 Hz), 3,073 (1 H, dd, J = 7,0, 14,2 Hz), 3,554 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,724 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,867 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,444 (1 H, dd, J = 6,0, 7,0 Hz), 4,572 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,290 (1 H, s), 6,640 (1 H, s), 6,97 až 7,35 (6 H, m), 7,74 až 7,83 (1 H, m), 8,532 (1 H, br) a 8,825 (1 H, d, J = 8,0 Hz). Pre $C_{33}H_{34}N_2O_9ClF$ vypočítané: 60,32 % C, 5,22 % H, 4,26 % N, nájdené: 60,04 % C, 5,32 % H, 4,05 % N.

Príklad 108

5-[3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]pentánová kyselina



1) Roztok trietyl-4-fosfonkrotonátu (3,8 g, 15 mmólov) a 4-fluórnitrobenzaldehydu (2,5 g, 15 mmólov) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pridal k zmesi hydridu sodného (0,40 g, 16,0 mmólov) a tetrahydrofuránu (30 ml) pri 0 °C. Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa reakcia pridaním vody zastavila. Reakčná zmes sa zriedila etylacetátom (50 ml), protom sa premyla 0,5N kyselinou chlorovodíkovou (35 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:1)] a prekryštalizovaním zo zmesi etylacetátu s hexánom. Získa sa tak etylester 5-(4-fluór-3-nitrofenyl)-pentán-2,4-dienovej kyseliny (0,56 g, 2,11 mmólov, 14 %) ako žltý prášok, teplota topenia: 106 až 107 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1712 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,328 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,248 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,077 (1 H, d, J = 15,0 Hz), 6,80 až 6,98 (2 H, m), 7,300 (1 H, dd, J = 8,4, 10,2 Hz), 7,36 až 7,49 (1 H, m), 7,710 (1 H, d', J = 2,4, 4,2, 8,4 Hz) a 8,146 (1 H, dd, 2,4, 7,2 Hz). Pre $C_{13}H_{12}NO_4F$ vypočítané: 58,87 % C, 4,56 % H, 5,28 % N, nájdené: 58,91 % C, 4,59 % H, 5,25 % N.

2) 10% Paládium na uhlí (0,1 g) sa pridá k roztoku etylesteru 5-(4-fluór-3-nitrofenyl)pentán-2,4-dienovej kyseliny (0,46 g, 1,73 mmólov), ktorá sa získala v príklade 108 ad 1) v etylacetáte (10 ml) a táto zmes sa 2 hodiny katalyticky redukovala za normálneho tlaku. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml) a k tomuto roztoku sa pridal 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (1 ml). Zmes sa za zníženého tlaku zahustila. Zvšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 5-(3-amino-4-fluórfenyl)pentánovej kyseliny (0,34 g, 1,23 mmólov, 71 %) ako bezfarebné doštičky, teplota topenia: 123 až 124 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3 a 1712 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,225 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,58 až 1,68 (4 H, m), 2,31 až 2,38 (2 H, m), 4,100 (2 H, q, J = 7,0 Hz) a 7,23 až 7,32 (3 H, m). Pre $C_{13}H_{18}NO_2F.HCl$ vypočítané: 56,62 % C, 6,95 % H, 5,08 % N, nájdené: 56,63 % C, 6,87 % H, 5,12 % N.

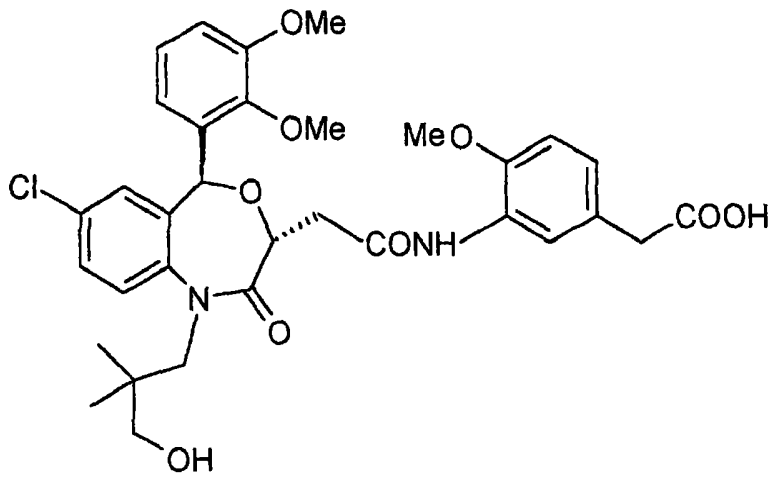
3) K roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,41 g, 0,788 mmólov, ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v N,N-dimetylformamide (2 ml) sa pridal trietylamín (0,082 g, 0,812 mmólov) pri teplote miestnosti. K tejto zmesi sa v priebehu 10 minút sa za chladenia ľadom v prúde dusíka prikvapkal izobutylester chlórmravčej kyseliny (0,13 g, 0,952 mmólov). Zmes sa miešala 30 minút za chladenia ľadom. Potom sa prikvapkal hydrochlorid etylesteru 5-(3-amino-4-fluórfenyl)pentánovej kyeliny (0,24 g, 0,870 mmólov), ktorý sa získal v príklade 108 ad 2) a pyridín (0,099 g, 1,25 mmólov). Po zvýšení teploty na teplotu miestnosti sa zmes mieša 1 hodinu, potom sa pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (2 ml) a uskutoční a extrakcia etylacetátom (2 x 50 ml). Spojená organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak etylester 5-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]pentánovej kyseliny (0,30 g, 0,405 mmólov, 51 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $\alpha]_D^{22}$ -130,9 ° (c = 0,15, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3333 (NH), 1736 a 1680 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,956 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,240 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,55 až 1,65 (4 H, m), 2,030 (3 H, s), 2,26 až 2,34 (2 H, m), 2,54 až 2,61 (2 H, m), 2,852 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 3,065 (1 H, dd, J = 7,4, 14,6 Hz), 3,549 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,621 (3 H, s), 3,723 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,871 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,112 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,411 (1 H, dd, J = 5,8, 7,4 Hz), 4,584 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,296 (1 H, s), 6,655 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,80 až 7,41 (7 H, m) a 8,092 (1 H, d, J = 7,8 Hz).

4) Zmes etylesteru 5-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]-4-fluórfenyl]pentánovej kyseliny (0,20 g, 0,270 mmólov), ktorý sa získal v príklade 108 ad 3), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (0,6 ml) a etanolu (2

ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 5-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]pentánová kyselina (0,068 g, 0,101 mmĺov, 38 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 115 až 118 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -126,6° (c = 0,14, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH) a 1657 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,655 (3 H, s), 1,052 (3 H, s), 1,63 až 1,66 (4 H, m), 2,33 až 2,37 (2H, m), 2,56 až 2,60 (2 H, m), 2,867 (1 H, dd, J = 5,7, 14,7 Hz), 3,085 (1 H, dd, J = 7,2, 14,7 Hz), 3,169 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,398 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,621 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,895 (3 H,s), 4,435 (1 H, dd, J = 5,7, 7,2 Hz), 4,495 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,193 (1 H, s), 6,631 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 6,84 až 7,40 (7 H, m), 7,915 (1 H, brs) a 8,055 (1 H,d, J = 6,9 Hz). Pre $C_{35}H_{40}N_2O_8ClF$.AcOEt vypočítané: 61,70 % C, 6,37 % H, 3,69 % N, nájdené: 61,42 % C, 6,30 % H, 3,69 % N.

Príklad 109

3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyloctová kyselina



1) Zmes 4-hydroxy-3-nitrofenyloctovej kyseliny (10 g, 50,7 mmólov), hydridu sodného (2,6 g, 0,11 mmólov), jódmetánu (15,6 g, 0,11 mmólov) a N,N-dimetylformamidu (170 ml) sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Táto zmes sa zriedi vodou (200 ml) a extrahuje sa etylacetátom (200 ml). Extrakt sa premyl 1N vodným roztokom hydroxidu sodného, 5% hydrogénsíranom draselným, nasýteným vodným hydrogénsíranom sodným a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak metylester 2-(4-metoxy-3-nitrofenyl)octovej kyseliny (10,4 g, 46,2 mmólov, 91 %) ako bezfarebné ihličky, teplota topenia: 101 až 102 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1730 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,626 (2 H, s), 3,718 (3 H, s), 3,960 (3 H, s), 7,062 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,478 (1 H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz) a 7,795 (1 H, d, J = 2,2 Hz). Pre $C_{10}H_{11}NO_5$ vypočítané: 55,58 % C, 5,30 % H, 4,96 % N, nájdené: 53,44 % C, 4,87 % H, 5,98 % N.

2) 10% Paládium na uhlí (0,3 g) a roztok 4N kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (3 ml) sa pridajú k roztoku etylesteru 2-(4-metoxy-3-nitrofenyl)octovej kyseliny (2,5 g, 11,1 mmólov), ktorý sa získal v príklade 109 ad 1), v metanole (50 ml) a zmes sa 3 hodiny katalyticky redukovala za normálneho tlaku. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml). K tomuto roztoku sa pridal roztok 4N kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (3 ml). Zmes sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 2-(3-amino-4-metoxyfenyl)octovej kyseliny (2,5 g, 10,8 mmólov, 97 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 190 až 195 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1739 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 3,661 (2 H, s), 3,681 (3 H, s), 3,967 (3 H, s), 7,169 (1 H, d, J = 8,4 Hz) a 7,30 až 7,39 (2 H, m). Pre $C_{10}H_{13}NO_3.HCl.0,1\ H_2O$ vypočítané: 55,58 % C, 5,30 % H, 4,96 % N, nájdené: 51,14 % C, 5,98 % H, 5,96 % N.

3) K roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g,

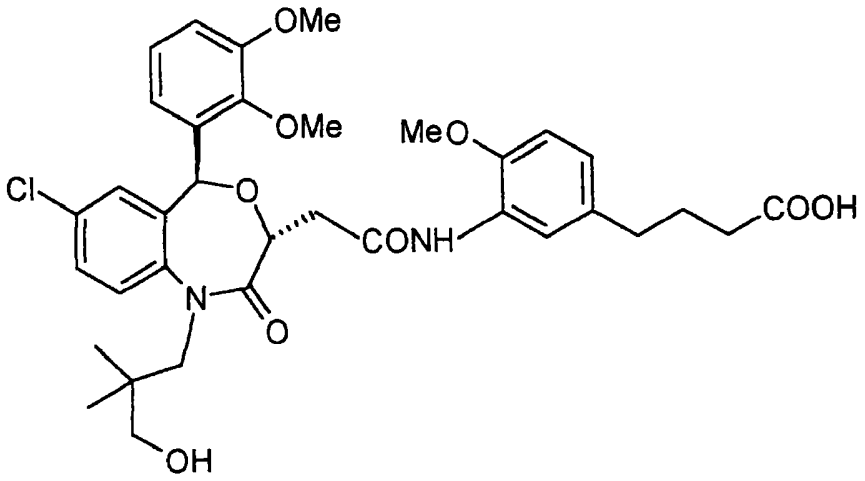
0,577 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) v N,N-dimetylformamide (5 ml) sa pridal trietylamín (0,20 g, 2,02 mmólov) pri teplote miestnosti. K tejto zmesi sa v priebehu 10 minút za chladenia v prúde dusíka prikvapkal izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,31 g, 2,30 mmólov). Zmes sa miešala 30 minút za chladenia ľadom. Potom sa k roztoku pridal hydrochlorid etylesteru 2-(3-amino-4-metoxyfenyl)octovej kyseliny (0,49 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 109 ad 2) a prikvapkal sa pyridín (0,099 g, 1,25 mmólov). Po zvýšení teploty na teplotu miestnosti sa reakčná zmes mieša 1 hodinu, potom sa pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (4 ml) a uskutoční sa dvojnásobná extrakcia etylacetátom (každá po 50 ml). Spojená organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyloctovej kyseliny (0,79 g, 1,13 mmólov, 59 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -174,2° (c = 0,12, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3337 (NH), 1736 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,952 (3 H, s), 1,020 (3 H, s), 2,028 (3 H, s), 2,849 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 3,036 (1 H, dd, J = 6,6, 14,6 Hz), 3,541 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,562 (2 H, s), 3,610 (3 H, s), 3,669 (3 H, s), 3,720 (1 H, d, J= 11,4 Hz), 3,788 (3 H, s), 3,872 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,445 (1 H, dd, J = 5,8, 6,6 Hz), 4,579 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,292 (1 H,s), 6,645 (1 H, s), 6,79 až 7,34 (7 H, m), 8,193 (1 H, brs) a 8,272 (1 H, d, J = 2,2 Hz). Pre $C_{36}H_{41}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 55,58 % C, 5,30 % H, 4,96 % N, nájdené: 61,98 % C, 6,05 % H, 3,88 % N.

4) Zmes etylesteru 3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyloctovej kyseliny (0,69 g, 0,990 mmólov), ktorá sa získala v príklade 109 ad 3), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2,5 ml) a etanolu (7 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu

sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyloctová kyselina (0,51 g, 0,795 mmólov, 80 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 215 až 216 °C (zmes AcOEt s hexánom), $[\alpha]_D^{22}$ -186,0° (c = 0,16, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1728 a 1658 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,646 (3 H, s), 1,047 (3 H, s), 2,854 (1 H, dd, J = 6,0, 14,7 Hz), 3,071 (1 H, dd, J = 7,2, 14,7 Hz), 3,160 (1 H, d, J = 12,3 Hz), 3,384 (1 H, d, J = 14,7 Hz), 3,578 (2 H, s), 3,606 (3 H, s), 3,626 (1 H, d, J = 12,3 Hz), 3,813 (3 H, s), 4,42 až 4,49 (2 H, m), 6,180 (1 H, s), 6,616 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 6,81 až 6,36 (7 H, m), 8,196 (1 H, br) a 8,251 (1 H, d, J = 1,8 Hz). Pre $C_{33}H_{37}N_2O_9Cl$ vypočítané: 61,82 % C, 5,82 % H, 4,73 % N, nájdené: 61,47 % C, 5,81 % H, 4,22 % N.

Príklad 110

4-[3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]butánová kyselina



1) K roztoku (4-metoxy-3-nitrofenyl)octovej kyseliny (8 g, 37,9 mmólov) v tetrahydrofuráne (80 ml) sa pridal karbonyldiimidazol (6,8 g, 41,7 mmólov). Po 1,5-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridá chlorid horečnatý (3,6 g, 37,9 mmólov) a draselná soľ monoetylesteru kyseliny malónovej (6,5 g, 37,9 mmólov). Zmes sa mieša 1 hodinu pri 60 °C. Potom sa reakčná zmes zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení síranom sodným sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 4-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-3-oxo-butánovej kyseliny (7,8 g, 27,7 mmólov, 73 %) ako svetložlté ihličky, teplota topenia: 87 až 88 °C (zmes AcOEt s hexánom). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1743 a 1720 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,289 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,511 (2 H, s), 3,869 (2 H, s), 3,962 (3 H, s), 4,211 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,075 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,394 (1 H, dd, J = 1,8, 8,7 Hz) a 7,715 (1 H, d, J = 1,8 Hz). Pre $C_{13}H_{15}NO_6$ vypočítané: 55,51 % C, 5,38 % H, 4,98 % N, nájdené: 55,58 % C, 5,30 % H, 4,96 % N.

2) K roztoku etylesteru 4-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-3-oxobutánovej kyseliny (7,5 g, 26,7 mmólov), ktorá sa získala v príklade 110 ad 1) v metanole (80 ml) sa pridal tetrahydridoboritan sodný (1,1 g, 29,3 mmólov) pri -20 °C. Po 30-minútovom miešaní pri 0 °C sa k reakčnej zmesi pridala 0,3N kyselina chlorovodíková (120 ml). Zmes sa zriedi etylacetátom (150 ml) a premyje sa vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení síranom sodným sa zvyšok vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1]. Získa sa tak etylester 3-hydroxy-4-(4-metoxy-3-nitrofenyl)butánovej kyseliny (7,4 g, 26,1 mmólov, 98 %) ako svetložltý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH) a 1728 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,276 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,432 (1 H, dd, J = 8,4, 16,5 Hz), 2,526 (1 H, dd, J = 3,6, 16,5 Hz), 2,767 (1 H, dd, J = 5,7, 14,1 Hz), 2,825 (1 H, dd, J = 7,2, 14,1 Hz), 3,125 (1 H, d, J = 3,6 Hz), 3,950 (3 H,

s), 4,175 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,20 až 4,29 (1 H, m), 7,039 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 7,438 (1 H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,744 (1 H, d, J = 2,1 Hz).

3) Zmes etylesteru 3-hydroxy-(4-metoxy-3-nitrofenyl)butánovej kyseliny (7,0 g, 24,7 mmólov), ktorá sa získala v príklade 110 ad 2), trietylamínu (3,0 g, 29,7 mmólov), metánsulfonylchloridu (3,1 g, 27,2 mmĺov) a etylacetátu (70 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. K tejto zmesi sa pridal 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (4,5 g, 29,7 mmólov) a výsledná zmes sa mieša 30 minút pri 0 °C. Zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou (66 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení síranom sodným sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:1)]. Získa sa tak etylester 4-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-2-butánovej kyseliny (4,7 g, 17,7 mmólov, 72 % ako svetložltý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1730 (C=O) a 1620 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,286 (2/5 x 3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,292 (3/5 x 3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,249 (3/5 x 2 H, dd, J = 1,2, 6,9 Hz), 3,518 (3/5 x 2 H, dd, J = 1,2, 6,9 Hz), 3,956 (2/5 x 3 H, s), 3,965 (3/5 x 3 H,s), 4,186 (3/5 x 2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,193 (2/5 x 2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,806 (2/5 x 1 H, dt, J = 15,6, 1,2 Hz), 6,271 (3/5 x 1 H, dt, J = 15,9, 1,2 Hz), 6,434 (3/5 x 1 H, d, J = 15,9 Hz), 6,99 až 7,09 (1 H + 2/5 x 1 H, m), 7,356 (2/5 x 1 H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,540 (3/5 x 1 H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,676 (2/5 x 1 H, d, J = 2,4 Hz) a 7,858 (3/5 x 1 H, d, J = 2,4 Hz).

4) 10% Paládum na uhlí (0,4 g) a roztok 4N kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (5 ml) sa pridajú k roztoku etylesteru 4-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-2-butánovej kyseliny (4,5 g, 17,0 mmólov), ktorý sa získal v príklade 110 ad 3) v etanole (100 ml) a výsledná suspenzia sa 5 hodín katalyticky hydrogenuje za normálneho tlaku. Katalyzátor sa odstráni odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml) a k tomuto roztoku sa pridal roztok 4N kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (6 ml). Rozpúšťadlo sa oddedstilovalo a zvyšok sa premyl dietyléterom. Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 4-(3-amino-4-metoxyfenyl)butánovej kyseliny (4,2 g, 15,3 mmólov, 90

%) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 115 až 121 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1722 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,236 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,892 (2 H, kvintet, J = 7,5 Hz), 2,321 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 2,633 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 3,948 (3 H, s), 4,104 (2 H, q, J = 7,2 Hz) a 7,12 až 7,30 (3 H, m). Pre $C_{13}H_{19}NO_3$.HCl.0,2 H_2O vypočítané: 56,30 % C, 7,41 % H, 5,05 % N, nájdené: 56,46 % C, 7,23 % H, 5,04 % N.

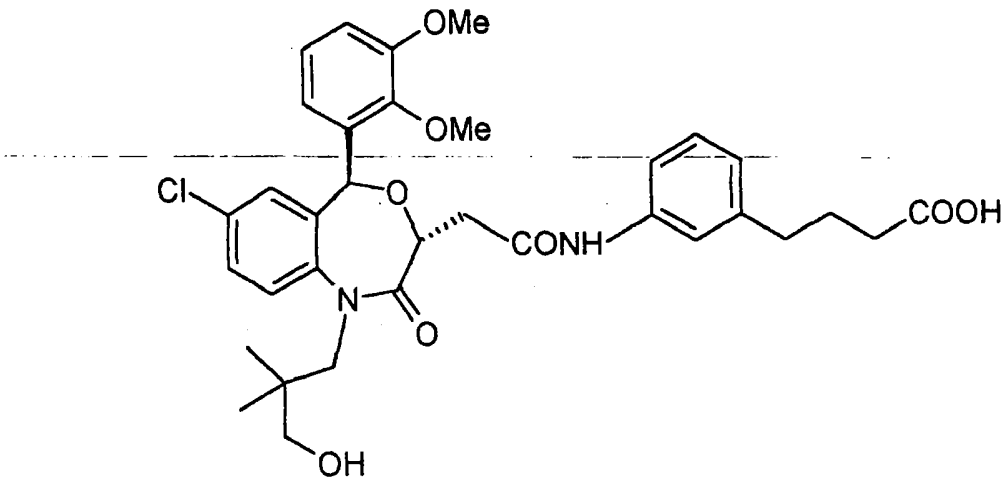
5) K roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) v N,N-dimetylformamide (5 ml) sa pridal trietylamín (0,20 g, 2m02 mmólov) pri teplote miestnosti. K tejto zmesi sa v priebehu 10 minút za chladenia ľadom v prúde dusíka prikvapkal izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,31 g, 2,30 mmólov). Zmes sa miešala 30 minút za chladenia ľadom. Potom sa pridal hydrochlorid etylesteru 4-(3-amino-4-metoxyfenyl)-butánovej kyseliny (0,49 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 110 ad 2) a prikvapká sa pyridín (0,24 g, 3,07 mmólov). Po zvýšení teploty na teplotu miestnosti sa reakčná zmes mieša 1 hodinu, potom sa pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (4 ml) a uskutoční sa dvojnásobná extrakcia etylacetátom (2x50 ml). Spojená organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným hydrogénuhličitanom sodným a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a potom sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak metylester 4-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]butánovej kyseliny (0,89 g, 1,20 mmólov, 63 % ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -160,9° (c = 0,27, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3346 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,951 (3 H, s), 1,021 (3 H, s), 1,240 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,907 (2 H, kvintet, J = 7,5 Hz), 2,028 (3 H, s), 2,288 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 2,573 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 2,856 (1 H, dd, J = 6,3, 15,0 Hz), 3,026 (1 H, dd, J = 6,3, 15,0 Hz), 3,545 (1 H, d, J = 14,1 Hz), 3,608 (3 H, s), 3,722 (1 H, d, J = 11,1 Hz), 3,777 (3 H, s), 3,866 (1 H, d, J = 11,1 Hz), 3,889 (3 H, s), 4,109 (2 H, q, J =

7,2 Hz), 4,453 (1 H, t, J = 6,3 Hz), 4,578 (1 H, d, J = 14,1 Hz), 6,291 (1 H, s), 6,636 (1 H, d, J= 1,5 Hz), 6,75 až 7,37 (7 H, m) a 8,16 až 8,19 (2 H, m). Pre $C_{39}H_{47}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 63,36 % C, 6,41 % H, 3,79 % N. nájdené: 63,20 % C, 6,53 % H, 3,74 % N.

6) Zmes metylesteru 4-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]-4-metoxyfenyl]butánovej kyseliny (0,76 g, 1,03 mmólov), ktorý sa získal v príklade 111 ad 5), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2,5 ml) a etanolu (8 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 4-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]butánová kyselina (0,53 d, 0,792 mmólov, 77 %) ako bezfarebné hranolky, teplota topenia: 119 až 121°C, $[\alpha]_D^{22}$ -169,7° (c = 0,24, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1707 a 1657 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,648 (3 H, s), 1,049 (3 H, s), 1,924 (2 H, kvintet, J = 7,5 Hz), 2,333 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 2,601 (2 H, t, J= 7,5 Hz), 2,859 (1 H, dd, J = 5,4, 14,7 Hz), 3,067 (1 H, dd, J= 6,9, 14,7 Hz), 3,156 (1 H, d, J = 12,3 Hz), 3,388 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,6065 (3 H, s), 3,623 (1 H, d, J = 12,3 Hz), 3,784 (3 H, s), 3,890 (3 H,s), 4,456 (1 H, dd, J = 5,4, 6,9 Hz), 4,479 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,187 (1 H,s), 6,619 (1 H, d, J= 1,8 Hz), 6,76 až 7,36 (7 H, m) a 8,16 až 8,19 (2 H, m). Pre $C_{35}H_{41}N_2O_9Cl.0,5$ AcOEt vypočítané: 62,31 % C, 6,36 % H, 3,93 % N, nájdené: 62,09 % C, 6,43 % H, 3,92 % N.

Príklad 111

4-[3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]butánová kyselina



1) K roztoku 3-nitrofenyloctovej kyseliny (10 g, 55,2 mmólov) v tetrahydrofuráne (100 ml) sa pridal karbonyldiimidazol (10,5 g, 65,0 mmólov). Po 6-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridá horečnatá soľ monoetylesteru kyseliny malónovej (9,3 g, 32,5 mmólov). Zmes sa mieša 3 hodiny pri 60 °C. Potom sa reakčná zmes zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení síranom sodným sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 4-(3-nitrofenyl)-3-oxobutánovej kyseliny (10,0 g, 39,8 mmólov, 72 %) ako bezfarebný amorfný prášok. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1745 a 1722 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,297 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 3,544 (9/10 x 2 H, s), 3,606 (1/10 x 2 H, s), 4,005 (9/10 x 2 H, s), 4,195 (1/10 x 2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,223 (9/10 x2 H,q, J = 7,4 Hz), 4,982 (1/10 x 1 H, s), 7,52 až 7,55 (2 H, m) a 8,08 až 8,19 (2 H, m).

2) K roztoku etylesteru 4-(3-nitrofenyl)-3-oxobutánovej kyseliny (5,0 g, 19,9 mmólov), ktorá sa získala v príklade 111 ad 1) v metanole (50 ml) sa pridal

tetrahydridoboritan sodný (0,95 g, 25,0 mmólov) pri -78 °C. Po 30-minútovom miešaní pri -20 °C sa pridala 1N kyselina chlorovodíková (30 ml). Zmes sa zriedi etylacetátom (300 ml) a premyje sa vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení síranom sodným sa zvyšok vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (2:1)]. Získa sa tak etylester 4-(3-nitrofenyl)-3-hydroxybutánovej kyseliny (4,5 g, 17,8 mmólov, 89 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,278 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,452 (1 H, dd, J = 8,4, 17,0 Hz), 2,562 (1 H, dd, J = 4,2, 17,0 Hz), 2,90 až 2,94 (2 H, m), 3,168 (1 H, d, J = 4,0 Hz), 4,182 (2 H,q, J = 7,4 Hz), 4,25 až 4,36 (1 H, m), 7,44 až 7,62 (2 H, m) a 8,08 až 8,13 (2 H, m).

3) Zmes etylesteru 4-(3-nitrofenyl)-3-hydroxybutánovej kyseliny 4,3 g, 17,0 mmólov), ktorý sa získal v príklade 111 ad 2), trietylamínu (2,2 g, 21,4 mmólov), metánsulfonylchloridu (2,2 g, 19,6 mmólov) a etylacetátu (40 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. K výslednej zmesi sa pridá 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (3,3 g, 21,4 mmólov) a táto zmes sa mieša 30 minút pri 0 °C. Zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml) a premyje sa 6N kyselinou chlorovodíkovou (12 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Po vysušení síranom sodným sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (5:1)]. Získa sa tak etylester 4-(3-nitrofenyl)-2-butánovej kyseliny (4,3 g, 18,2 mmólov, kvantitatívny výťažok) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,299 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 3,294 (2 H, d, J = 5,6 Hz), 4,199 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,441 (1 H, dd, J = 5,6, 16,0 Hz), 6,572 (1 H, d, J= 16,0 Hz), 7,482 (1 H, t, J= 8,2 Hz) a 7,66 až 8,23 (3 H, m).

4) 10% Paládum na uhlí (0,4 g) sa pridá k roztoku etylesteru 4-(3-nitrofenyl)-2-butánovej kyseliny (4,0 g, 17,0 mmólov), ktorý sa získal v príklade 111 ad 3) v etylacetáte (80 ml). Výsledná suspenzia sa 8 hodín katalyticky hydrogenuje

pri teplote miestnosti za normálneho tlaku. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml) a k roztoku sa pridal roztok 4N kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (6 ml). Rozpúšťadlo sa oddedstilovalo a zvyšok sa premyl dietyléterom. Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 4-(3-aminofenyl)butánovej kyseliny (4,0 g, 16,4 mmólov, 90 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3^+), 1730 a 1714 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 245 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,930 (2 H, kvintet, J = 7,3 Hz), 2,311 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 2,665 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 4,118 (2 H, q, J = 7,0 Hz) a 7,20 až 7,37 (3 H, m). Pre $C_{12}H_{18}NO_2Cl$ vypočítané: 59,14 % C, 7,44 % H, 5,75 % N, nájdené: 58,76 % C, 7,46 % H, 5,71 % N.

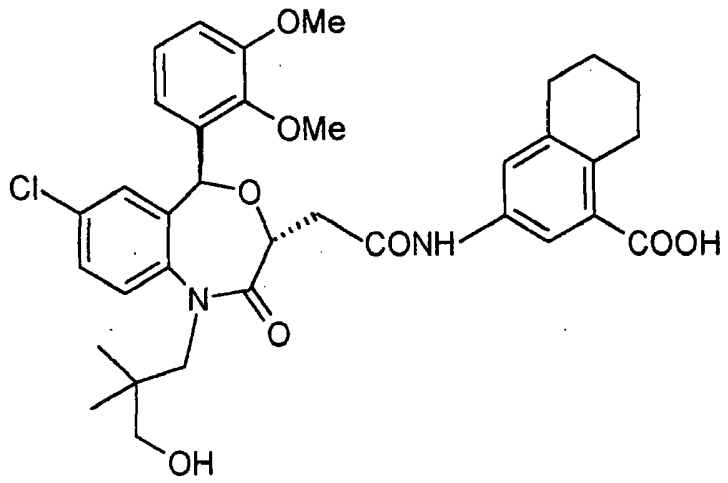
5) K roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,02 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a pridal sa k zmesi hydrochloridu etylaetsru 4-(3-aminofenyl)butánovej kyseliny (0,49 g, 2,01 mmólov), ktorý sa získal v príklade 111 ad 4), trietylamínu (0,5 g, 5m05 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedil etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak etylester 4-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]butánovej kyseliny (0,81 g, 1,14 mmólov, 59 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -133,8° (c = 0,45, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3327 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,958 (3 H, s), 1,026 (3 H, s), 1,251 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,87 až 1,97 (2 H, m), 2,024 (3 H, s), 2,313 (2 H, t,

J = 7,2 Hz), 2,630 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,814 (1 H, dd, J = 5,8, 13,8 Hz), 2,990 (1 H, dd, J = 7,2, 13,8 Hz), 3,541 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,731 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,872 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,894 (3 H,s), 4,125 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,412 (1 H, dd, J = 5,8, 7,2 Hz), 4,565 (1 H,d, J= 13,8 Hz), 6,301 (1 H, s), 6,644 (1 H, d, J = 2,0 hz), 6,91 až 7,36 (9 H, m) a 7,793 (1 H, s). Pre $C_{38}H_{45}N_2O_9Cl$ vypočítané: 64,35 % C, 6,40 % H, 3,95 % N, nájdené: 64,12 % C, 6,50 % H, 3,90 % N.

6) Zmes etylesteru 4-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]butánovej kyseliny (0,7 g, 0,987 mmólov), ktorý sa získal v príklade 111 ad 5), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2 ml) a etanolu (7 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (vždy 50 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 4-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]butánová kyselina (0,61 g, 0,954 mmólov, 97 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 119 až 122°C, $[\alpha]_D^{22}$ -149,7° (c = 0,13, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH), 1712 a 1658 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,652 (3 H, s), 1,044 (3 H, s), 1,91 až 2,05 (2 H, m), 2,354 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,652 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,827 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 2,912 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 3,110 (1 H, dd, J = 5,4, 15,0 Hz), 3,161 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,019 (1 H, dd, J = 7,6, 14,2 Hz), 3,175 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,382 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,580 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,889 (3 H, s), 4,439 (1 H, dd, J = 5,8, 7,6 Hz), 4,473 (1 H,d, J = 14,4 Hz), 6,189 (1 H, s), 6,623 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,91 až 7,36 (9 H, m) a 7,82 až 7,90 (1 H, br). Pre $C_{34}H39N_2O8Cl.0,1\ H_2O$ vypočítané: 63,71 % C, 6,16 % H, 4,37 % N, nájdené: 63,44 % C, 6,28 % H, 4,36 % N.

Príklad 112

3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftoová kyselina



1) Zmes 3-nitro-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftoovej kyseliny (0,5 g, 2,26 mmólov), uhličitanu draselného (0,40 g, 2,92 mmólov), jódmetánu (0,35 g, 2,49 mmólov) a N,N-dimetylformamodu (5 ml) sa mieša1 hodinu pri teplote miestnosti. Táto zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak metylester 3-nitro-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftoovej kyseliny (0,55 g, 2,34 mmólov, kvantitatívny výťažok) ako bezfarebný amorfný prášok. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,80 až 1,87 (4 H, m), 2,88 až 2,95 (2 H, m), 3,12 až 3,18 (2 H, m), 3,931 (3 H, s), 8,073 (1 H, d, J = 2,6 Hz) a 8,503 (1 H, d, J = 2,6 Hz).

2) 10% Paládium na uhlí (0,1 g) sa pridá k roztoku metylesteru 3-nitro-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftoovej kyseliny (0,55 g, 2,34 mmólov), ktorý sa získal v príklade 112 ad v etylacetáte (20 ml) a výsledná suspenzia sa 3 hodiny katalyticky redukuje pri teplote miestnosti za normálneho tlaku. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa zriedil

etylacetátom (50 ml) a k tomuto roztoku sa pridal roztok 4N kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (7 ml). Nasleduje zahustenie za zníženého tlaku. Zvyšok sa premyl zmesou dietyléteru s hexánom (1:1). Získa sa tak metylester 3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftoovej kyseliny (0,48 g, 2,34 mmólov, kvantitatívny výťažok) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, NH_2) a 1714 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,58 až 1,66 (1 H, br), 1,71 až 1,77 (4 H, m), 2,68 až 2,75 (2 H, m), 2,88 až 2,94 (2 H, m), 3,52 až 3,60 (1 H, br), 3,847 (3 H,s), 6,577 (1 H, d, J = 2,6 Hz) a 7,026 (1 H, d, J = 2,6 Hz).

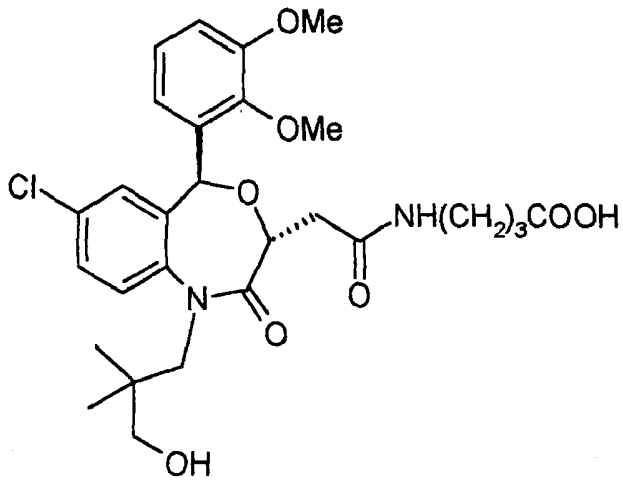
3) K zmesi (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,1 g, 2,13 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), N,N-dimetylformamdu (0,02 ml) a tetrahydrofuránu (10 ml) sa pridal tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov pri teplote miestnosti. Zmes sa miešala 1 hodinu, potom sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml). Tento roztok sa pridal k zmesi metylesteru 3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftoovej kyseliny (0,48 g, 2,34 mmólov), ktorý sa získal v príklade 112 ad 2), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa zmes zriedi etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak metylester 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftoovej kyseliny (1,11 g, 1,57 mmólov, 74 %)ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -118,2° (c = 0,27, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3323 (NH), 1724 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,956 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 1,72 až 1,80 (4 H, m), 2,78 až 3,03 (6 H, m), 3,533 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,730 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,872 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,855 (3 H, s), 3,855 (3 H, s), 3,894 (3 H, s), 4,406 (1 H, t, J = 6,4 Hz), 4,560 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,299 (1 H, s), 6,642 (1 H, dd, J = 2,2 Hz), 6,96 až 7,48 (6 H, m), 7,712 (1 H, d, J = 2,6 Hz) a 7,786 (1 H, br).

Pre $C_{38}H_{43}N_2O_9Cl$ vypočítané: 64,54 % C, 6,13 % H, 3,96 % N, nájdené: 64,32 % C, 5,94 % H, 3,84 % N.

4) Zmes metylesteru 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftoovej kyseliny (1 g, 1,41 mmólov), ktorá sa získala v príklade 112 ad 3), 1N vodného roztoklu hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 1 hodinu pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (2:1). Získa sa tak 3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimertoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftoová kyselina (0,42 g, 0,645 mmólov, 46 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 178 až 179 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -125,4° (c = 0,14, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a OH) a 1660 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,652 (3 H, s), 1,046 (3 H, s), 1,70 až 1,80 (4 H, m), 2,72 až 2,89 (3 H, m), 2,97 až 3,08 (3 H, m), 3,189 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,386 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,608 (3 H,s), 3,634 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,885 (3 H,s), 4,42 až 4,52 (2 H, m), 6,192 (1 H,s), 6,617 (1 H, s), 6,96 až 7,34 (5 H, m), 7,601 (1 H,s), 7,742 (1 H,s) a 7,95 až 8,04 (1 H, br). Pre $C_{35}H_{39}N_2O_8Cl.H_2O$ vypočítané: 62,82 % C, 6,18 % H, 4,19 % N, nájdené: 62,55 % C, 6,00 % H, 3,98 % N.

Príklad 113

4-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]butánová kyselina



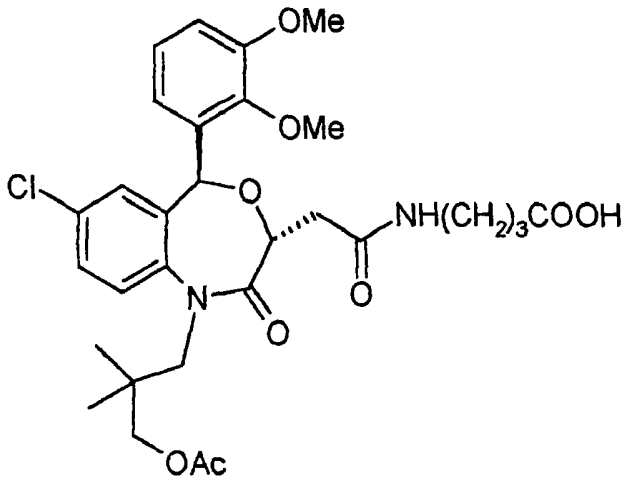
1) K roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (2,0 g, 4,18 mmólov) a hydrochloridu metylesteru 4-aminobutánovej kyseliny (0,71 g, 4,60 mmólov) v N,N-dimetylformamide (20 ml) sa pridá dietylkyanfosfát (0,82 g, 5,02 mmólov) a potom trietylamín (1,1 g, 10,5 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Tento roztok sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a potom sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (eluent: etylacetát) a rekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak metylester 4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimertoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]butánovej kyseliny (1,59 g, 2,76 mmólov, 66 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 78 až 80 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -202,4° (c = 0,15, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH a NH), 1738 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,637 (3 H, s), 1,048 (3 H, s), 1,839 (2 H, kvintet, J = 7,2 Hz), 2,357 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,630 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz),

2,829 (1 H, dd, J = 7,4, 14,2 Hz), 3,139 (1 H, t, J = 10,8 Hz), 3,23 až 3,34 (2 H, m), 3,376 (1 H,d, J = 14,6 Hz), 3,58 až 3,67 (1 H, br), 3,608 (3 H, s), 3,674 (3 H, s), 3,892 (3 H, s), 4,14 až 4,22 (1 H, br), 4,403 (1 H, dd, J = 5,8, 7,4 Hz), 4,459 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 5,96 až 6,03 (1 H, br), 6,153 (1 H, s), 6,607 (1 H, d, J = 1,4 Hz) a 6,97 až 7,40 (5 H, m). Pre $C_{29}H_{37}N_2O_8Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 59,43 % C, 6,54 % H, 4,78 % N, nájdené: 59,58 % C, 6,51 % H, 4,54 % N.

2) Zmes metylesteru 4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino] butánovej kyseliny (1,49 g, 2,58 mmólov), ktorá sa získala v príklade 113 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (6 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (100 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]nutánová kyselina (1,1 g, 1,95 mmólov, 76 %) ako bezfarebné hranolky, teplota topenia: 111 až 113 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -203,1° (c = 0,11, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2200 (široký pás, COOH, OH a NH), 1716 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,643 (3 H, s), 1,038 (3 H, s), 1,835 (2 H, kvintet, J = 6,8 Hz), 2,372 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 2,647 (1 H, dd, J = 5,4, 14,2 Hz), 2,841 (1 H, dd, J = 7,6, 14,2 Hz), 3,158 (1 H, t, J = 10,8 Hz), 3,25 až 3,33 (2 H, m), 3,387 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,601 (3 H, s), 3,604 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,886 (3 H, s), 4,37 až 4,48 (2 H, m), 6,146 (1 H, s), 6,22 až 6,30 (1 H, br), 6,610 (1 H, d, J= 1,4 Hz) a 6,96 až 7,36 (5 H, m). Pre $C_{28}H_{35}N_2O_8Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 58,79 % C, 6,34 % H, 4,90 % N, nájdené: 58,94 % C, 6,53 % H, 4,52 % N.

Príklad 114

4-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]butánová kyselina

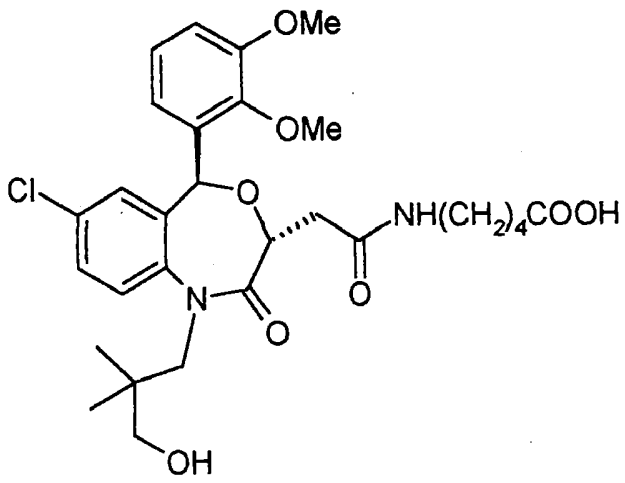


K zmesi 4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]butánovej kyseliny (0,10 g; 0,178 mmólov), ktorá sa získala v príklade 113 ad 2), pyridínu (63 mg, 0,799 mmólov) a etylacetátu (2 ml) sa pridal acetylchlorid (49 mg, 0,622 mmólov). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a po pridaní vody (2 ml) sa mieša ďalej 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí, premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Získa sa tak 4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]butánová kyselina (0,44 g, 0,608 mmólov, 86 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -196,1° (c = 0,18, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2200 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1676 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,943 (3 H, s), 1,000 (3 H, s), 1,830 (2 H kvintet, J = 6,8 Hz), 2,027 (3 H, s), 2,363 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 2,651 (1 H, dd, J = 5,6, 14,4 Hz), 2,834 (1 H, dd, J = 7,2, 14,4 Hz), 3,301 (2 H,q, J = 6,8 Hz), 3,532 (1 H, t, J = 14,4 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,720 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,863 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,888 (3 H, s), 4,382 (1 H, dd, J = 5,6, 7,2 Hz), 4,532 (1 H, t,

J = 14,4 Hz), 6,247 (1 H, s), 6,26 až 6,36 (1 H, br), 6,635 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,34 (5 H, m). Pre $C_{30}H_{37}N_2O_9Cl$ vypočítané: 59,55 % C, 6,16 % H, 4,63% N, nájdené: 59,45 % C, 6,30 % H, 4,38 % N.

Príklad 115

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]pentánová kyselina



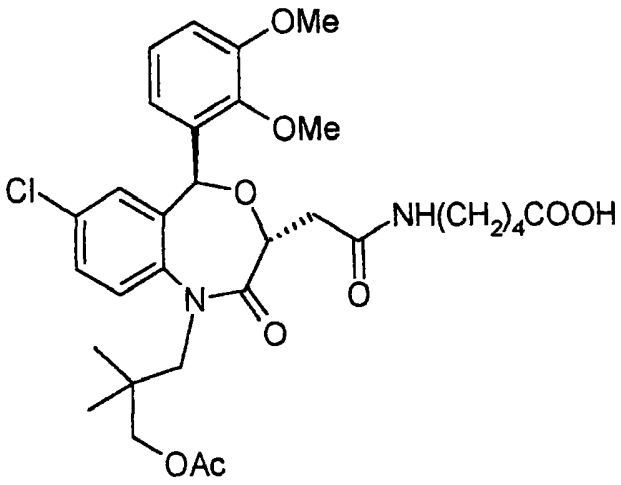
1) K roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (2,0 g, 4,18 mmólov) a hydrochloridu metylesteru 5-aminopentánovej kyseliny (0,77 g, 4,60 mmólov) v N,N-dimetylformamide (20 ml) sa pridá dietylkyanfosfát (0,82 g, 5,02 mmólov) a potom trietylamín (1,1 g, 10,5 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Tento roztok sa zriedil etylacetátom (100 ml), potom sa premyl vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak metylester 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimertoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]pentánovej kyseliny (2,57 g, 4,35 mmólov, kvantitatívny výťažok) ako bezfarebné hranolky,

teplota topenia: 84 až 85 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -190,6° (c = 0,13, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH a NH), 1738 a 1660 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,637 (3 H, s), 1,046 (3 H, s), 1,45 až 1,68 (4 H, m), 2,337 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,627 (1 H, dd, J = 5,6, 14,4 Hz), 2,840 (1 H, dd, J = 7,4, 14,4 Hz), 3,139 (1 H, t, J = 11,2 Hz), 3,237 (2 H, q, J = 6,2 Hz), 3,379 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,610 (1 H, dd, J = 4,4, 11,2 Hz), 3,672 (3 H, s), 3,892 (3 H, s), 4,196 (1 H, dd, J = 4,4, 11,2 Hz), 4,401 (1 H, dd, J = 5,6, 7,4 Hz), 4,459 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 5,88 až 5,94 (1 H, br), 6,151 (1 H, s), 6,601 (1 H, s) a 6,96 až 7,36 (5 H, m). Pre $C_{30}H_{39}N_2O_8Cl.H_2O$ vypočítané: 59,16 % C, 6,78 % H, 4,60 % N, nájdené: 59,05 % C, 6,64 % H, 4,29 % N.

2) Zmes metylesteru 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]pentánovej kyseliny (2,3 g, 3,89 mmólov), ktorý sa získal v príklade 115 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (8 ml) a etanolu (20 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (100 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (2x100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]pentánová kyselina (2,1 g, 3,69 mmólov, 95 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -191,3° (c = 0,24, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2200 (široký pás, COOH, OH a NH), 1714 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,641 (3 H, s), 1,035 (3 H, s), 1,45 až 1,75 (4 H, m), 2,359 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,647 (1 H, dd, J = 5,6, 14,4 Hz), 2,848 (1 H, dd, J = 7,6, 14,4 Hz), 3,601 (3 H, s), 3,603 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,888 (3 H, s), 4,400 (1 H, dd, J = 5,6, 7,6 Hz), 4,46 (1 H,d, J = 14,4 Hz), 6,02 až 6,14 (1 H, br), 6,143 (1 H, s), 6,603 (1 H, s) a 6,96 až 7,36 (5 H, m). Pre $C_{29}H_{37}N_2O_8Cl.H_2O$ vypočítané: 58,53 % C, 6,61 % H, 4,71 % N, nájdené: 58,77 % C, 6,71 % H, 4,36 % N.

Príklad 116

5-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]pentánová kyselina

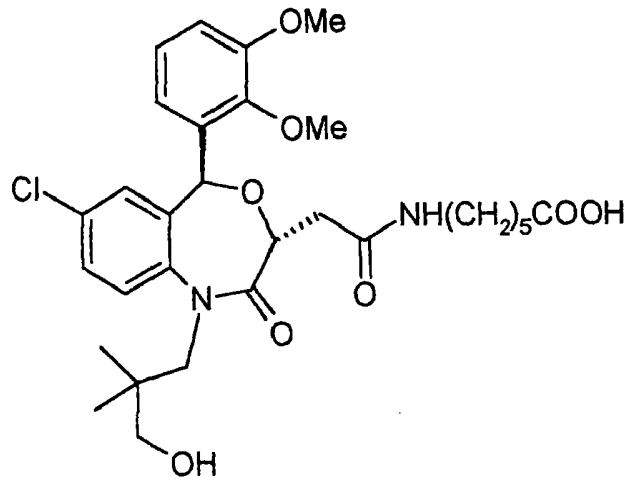


K zmesi 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]pentánovej kyseliny (0,43 g, 0,745 mmólov), ktorá sa získala v príklade 115 ad 2), pyridínu (0,27 g, 0,799 mmólov) a etylacetátu (5 ml) sa pridal acetylchlorid (0,20 g, 2,61 mmólov). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a po pridaní vody (4 ml) sa mieša ďalšie 3 hodiny pri 60 °C. Organická vrstva sa oddelí, premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýtený mroztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Získa sa tk 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]pentánová kyselina (0,37 g, 0,598 mmólov, 80 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -183,0° (c = 0,17, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,936 (3 H, s), 1,006 (3 H, s), 1,45 až 1,75 (4 H, m), 2,026 (3 H, s), 2,354 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,627 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 2,838 (1 H, dd, J = 7,6, 14,2 Hz), 3,242 (2 H, q, J = 6,2 Hz), 3,531 (1 H, t, J = 14,0 Hz), 3,605 (3 H, s), 3,717 (1 H, dd, J = 11,0 Hz), 3,863 (1 H, dd, J = 11,0 Hz), 3,887 (3 H, s), 4,383 (1 H, dd, J= 5,8, 7,6 Hz), 4,527 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,12 až 6,22 (1

H, br), 6,244 (1 H, s), 6,625 (1 H, s) a 6,96 až 7,33 (5 H, m). Pre $C_{31}H_{39}N_2O_9Cl$ vypočítané: 60,14 % C, 6,35 % H,, 4,52 % N, nájdené: 59,94 % C, 6,67 % H, 4,13 % N.

Príklad 117

6-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]hexánová kyselina



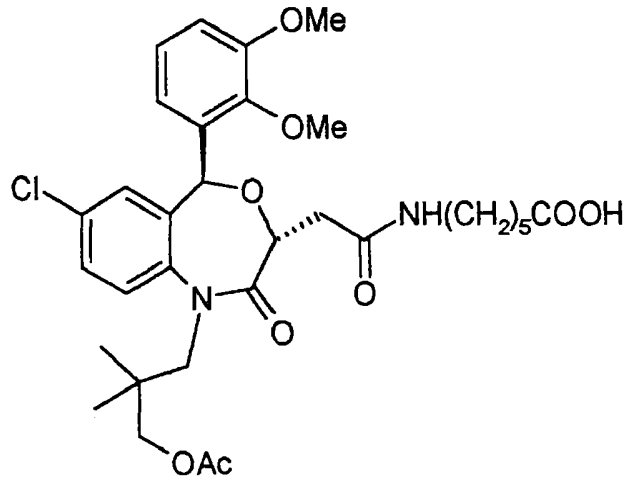
1) K roztoku (3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (2,0 g, 4,18 mmólov) a hydrochloridu metylesteru 6-aminohexánovej kyseliny (0,84 g, 4,60 mmólov) v N,N-dimetylformamide (20 ml) sa pridá dietylkyanfosfát (0,82 g, 5,02 mmólov) a potom trietylamín (1,1 g, 10,5 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Tento roztok sa zriedil etylacetátom (100 ml), potom sa premyl vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:6)] a rekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak metylester 6-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-

hexánovej kyseliny (2,30 g, 3,80 mmólov, 91 %) ako bezfarebné hranolky, teplota topenia: 131 až 132 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -200,7° (c = 0,26, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 3200 (široký pás, OH a NH), 1738 a 1658 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,637 (3 H, s), 1,048 (3 H, s), 1,26 až 1,72 (6 H, m), 2,313 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 2,623 (1 H, dd, J = 6,0, 14,4 Hz), 2,825 (1 H, dd, J = 7,4, 14,4 Hz), 3,11 až 3,29 (3 H, m), 3,608 (3 H, s), 3,611 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,671 (3 H, s), 3,894 (3 H,s), 4,1 až 4,3 (1 H, br), 4,406 (1 H, dd, J = 6,0, 7,4 Hz), 4,457 (1 H,d, J = 14,6 Hz), 5,82 až 5,88 (1 H, br), 6,153 (1 H, s), 6,605 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 6,97 až 7,36 (5 H, m). Pre $C_{31}H_{41}N_2O_8Cl$ vypočítané: 61,53 % C, 6,83 % H, 4,63 % N, nájdené: 61,32 % C, 7,01 % H, 4,40 % N.

2) Zmes metylesteru 6-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]hexánovej kyseliny (2,2 g, 3,64 mmólov), ktorý sa získal v príklade 117 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (8 ml) aetanolu (20 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (2x100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodnýmn a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (2:1). Získa sa tak 6-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]hexánová kyselina (2,1 g, 3,49 mmólov, 96 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 96 až 98 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -182,4° (c = 0,19, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2200 (široký pás, COOH, OH a NH), 1720 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,645 (3 H, s), 1,042 (3 H, s), 1,36 až 1,72 (6 H, m), 2,342 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,629 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 2,822 (1 H, dd, J = 7,6, 14,2 Hz), 3,168 (1 H, t, J = 12,2 Hz), 3,23 až 3,30 (2 H, m), 3,382 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,601 (3 H, s), 3,607 (1 H, dd, J = 12,2 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,400 (1 H, dd, J = 5,6, 7,6 Hz), 4,446 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,02 až 6,14 (1 H, br), 6,143 (1 H, s), 6,603 (1 H, s) a 6,96 až 7,36 (5 H, m). Pre $C_{30}H_{39}N_2O_8Cl.AcOEt.0,5\ H_2O$ vypočítané: 59,34 % C, 7,03 % H, 4,07 % N, nájdené: 59,37 % C, 6,81 % H, 4,03 % N.

Príklad 118

6-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]hexánová kyselina

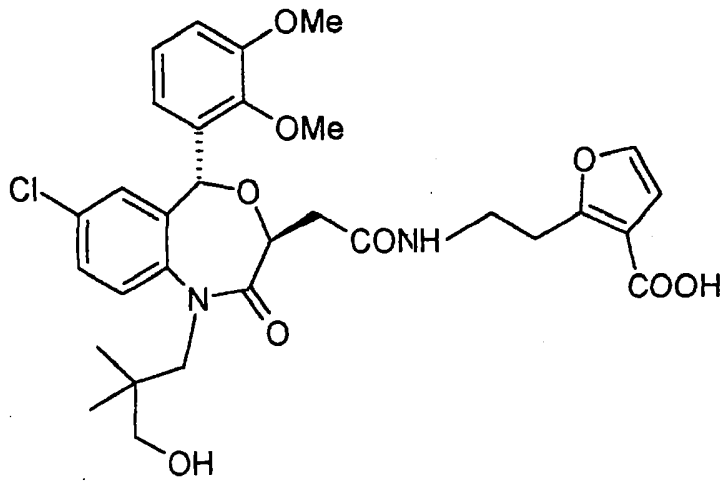


K zmesi 6-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]hexánovej kyseliny (0,3 g, 0,508 mmólov), ktorá sa získala v príklade 117 ad 2), pyridínu (0,18 g, 2,28 mmólov) a etylacetátu (5 ml) sa pridal acetylchlorid (0,14 g, 1,78 mmólov). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a po pridaní vody (4 ml) sa ďalej mieša 3 hodiny pri 60 °C. Organická vrstva sa oddelila, potom sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Získa sa tak 6-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]hexánová kyselina (0,23 g, 0,363 mmólov, 72 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -194,4° (c = 0,22, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1680 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,943 (3 H, s), 1,007 (3 H, s), 1,26 až 1,72 (6 H, m), 2,027 (3 H, s), 2,330 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,628 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 2,816 (1 H, dd, J = 7,2, 14,2 Hz), 3,226 (2 H, q, J = 6,6 Hz), 3,531 (1 H, t, J = 14,0 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,725 (1 H, dd, J = 11,4 Hz), 3,870 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,888 (3 H, s), 4,384 (1 H, dd, J = 5,8, 7,2 Hz), 4,536 (1 H, d, J= 14,0 Hz), 6,02 až 6,08 (1

H, br), 6,251 (1 H, s), 6,627 (1 H, d, J = 1,4 Hz) a 6,96 až 7,37 (5 H, m). Pre $C_{32}H_{41}N_2O_9Cl$ vypočítané: 60,71 % C, 6,53 % H, 4,42 % N, nájdené: 60,36 % C, 6,66 % H, 4,05 % N.

Príklad 119

2-[2-[[[(3S,5R)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylová kyselina



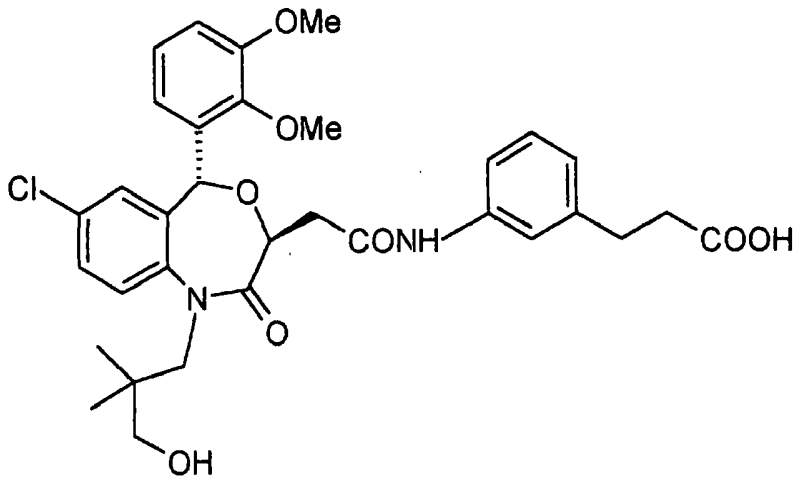
1) K roztoku (3S,5R)-7-chlór-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,8 g, 1,67 mmólov), ktorá sa syntetizovala rovnakým spôsobom ako sa opisuje v japonskom patentovom spise 09-136880 A, príklad 11 ad 4) a hydrochloridu metylesteru 2-(2-aminoetyl)furán-3-karboxylovej kyseliny (0,34 g, 1,76 mmólov) v N,N-dimetylformamide (8 ml) sa pridá dietylkyanfosfát (0,30 g, 1,84 mmólov) a potom trietylamín (0,42 g, 4,18 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Tento roztok sa zriedil etylacetátom (100 ml), potom sa premyl vodou, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a nakoniec sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak metylester 2-[2-[[[(3S,5R)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylovej kyseliny (1,1 g, 1,75

mmólov, kvantitatívny výťažok) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 82 až 85 °C, $[\alpha]_D^{22}$ +173,7° (c = 0,12, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH a NH), 1714 a 1658 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,637 (3 H, s), 1,046 (3 H, s), 2,585 (1 H, dd, J = 5,6, 14,4 Hz), 2,829 (1 H, dd, J = 7,8, 14,4 Hz), 3,10 až 3,23 (3 H, m), 3,344 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,51 až 3,63 (3 H, m), 3,597 (3 H, s), 3,837 (3 H, s), 3,889 (3 H, s), 4,380 (1 H, d, J = 5,6, 7,8 Hz), 4,409 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,127 (1 H, s), 6,30 až 6,38 (1 H, br), 6,594 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,656 (1 H,d, J= 2,0 Hz) a 6,96 až 7,35 (6 H, m). Pre $C_{32}H_{37}N_2O_8Cl.0,8\ H_2O$ vypočítané: 59,73 % C, 6,05 % H, 4,35 % N, nájdené: 59,72 % C, 6,13 % H, 4,25 % N.

2) Zmes metylesteru 2-[2-[[[(3S,5R)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylovej kyseliny (0,98 g, 1,56 mmólov), ktorý sa získal v príklade 119 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (4 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (100 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (2x100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (2:1). Získa sa tak 2-[2-[[[(3S,5R)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]etyl]furán-3-karboxylová kyselina (0,47 g, 0,764 mmólov, 49 %) ako bezfarebný prášok, teplota topenia: 123 až 126 °C, $[\alpha]_D^{22}$ +190,4° (c = 0,26, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH) a 1660 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,628 (3 H, s), 1,042 (3 H, s), 2,590 (1 H, dd, J = 5,6, 14,8 Hz), 2,853 (1 H, dd, J = 8,0, 14,8 Hz), 3,13 až 3,25 (3 H, m), 3,351 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,52 až 3,63 (3 H, m), 3,585 (3 H, s), 3,879 (3 H, s), 4,375 (1 H, dd, J = 5,6, 8,0 Hz), 4,413 (1 H,d, J = 14,4 Hz), 6,118 (1 H, s), 6,42 až 6,54 (1 H, br), 6,581 (1 H, s), 6,690 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 6,94 až 7,33 (6 H, m). Pre $C_{31}H_{35}N_2O_9Cl.H_2O$ vypočítané: 58,81 % C, 5,89 % H, 4,42 % N, nájdené: 58,82 % C, 5,84 % H, 4,45 % N.

Príklad 120

3-[3-[[(3S,5R)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina



1) K zmesi (3S,5R)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (3,0 g, 6,28 mmólov, pyridínu (2,2 g, 28,2 mmólov) a etylacetátu (30 ml) sa pridal tionylchlorid (1,7 g, 22,0 mmólov). Po jednohodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k zmesi pridala voda (25 ml) a zmes sa ďalej miešala 3 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelila, premyla sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak (3S,5R)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl(-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (2,9 g, 5,54 mmólov, 88 %) ako bezfarebné hranolky, teplota topenia: 185 až 187 °C, $[\alpha]_D^{22}$ +224,4° (c = 0,23, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1738 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,943 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 2,029 (3 H, s), 2,821 (1 H, dd, J = 5,4, 16,8 Hz), 3,084 (1 H,dd, J = 16,8 Hz), 3,556 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,616 (3 H, s), 3,733 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,856 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,331 (1 H, dd, J = 5,4, 7,8 Hz), 4,580 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,259 (1 H, s), 6,645 (1 H) a

6,96 až 7,35 (5 H, m). Pre $C_{26}H_{30}NO_6Cl$ vypočítané: 60,06 % C, 5,823 % H, 2,69 % N, nájdené: 60,06 % C, 5,95 % H, 2,45 % N.

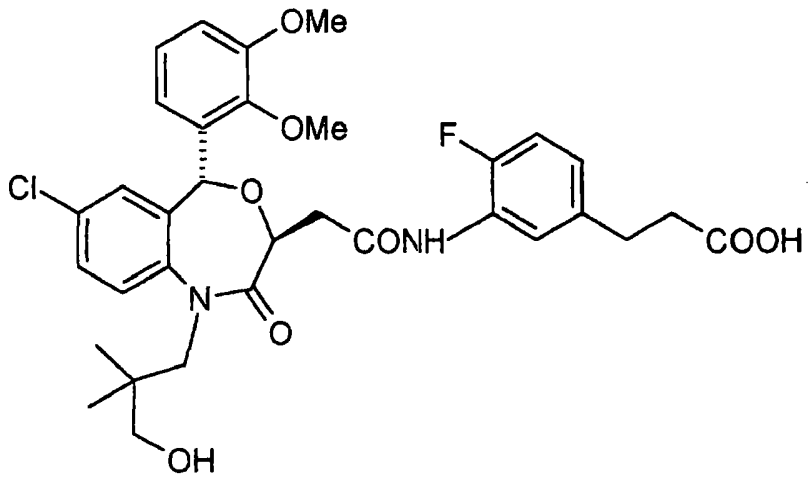
2) K roztoku (3S,5R)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 120 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,02 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml) a pridal sa k zmesi etylesteru 3-(3-aminofenyl)propiónovej kyseliny (0,46 g, 2,01 mmólov), trietylamínu (0,6 g, 5,94 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Odparok sa zriedil etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-[3-[[(3S,5R)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónovej kyseliny (0,97 g, 1,40 mmólov, 73 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ +136,7° (c = 0,21, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3333 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,958 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,236 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,024 (3 H, s), 2,603 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 2,812 (1 H, dd, J = 5,8, 14,0 Hz), 2,927 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 2,996 (1 H, dd, J = 7,4, 14,0 Hz), 3,538 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,731 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,872 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,128 (2 H,q, J= 7,4 Hz), 4,403 (1 H, dd, J= 5,8, 7,4 Hz), 4,564 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,301 (1 H, s), 6,644 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,93 až 7,40 (9 H, m) a 7,801 (1 H, brs). Pre $C_{37}H_{43}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,92 % C, 6,23 % H, 4,03 % N, nájdené: 63,80 % C, 6,27 % H, 4,04 % N.

3) Zmes etylesteru 3-[3-[[(3S,5R)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónovej kyseliny (0,87 g, 1,25 mmólov), ktorý sa získal v príklade 120 ad 2), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (8 ml) sa mieša 30

minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa dvakrát extrahuje etylacetátom (2x50 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etanolu s hexánom (1:2). Získa sa tak 3-[3-[[3S,5R)-7-chlór-5-(2,3-dimetroxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina (0,58 g, 0,929 mmólov, 74 %) ako bezfarebné ihličky, teplota topenia: 137 až 139 °C, $[\alpha]_D^{22}$ +145,1° (c = 0,13, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1714, 1682 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,654 (3 H, s), 1,048 (3 H, s), 2,645 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 2,829 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 2,929 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 3,011 (1 H, dd, J = 7,2, 14,2 Hz), 3,186 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,388 (1 H,d, J = 14,2 Hz), 3,608 (3 H,s), 3,624 (1 H,d, J = 12,0 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,433 (1 H, dd, J = 5,8, 7,2 Hz), 4,474 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,183 (1 H, s), 6,625 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,93 až 7,38 (9 H, m) a 7,973 (1 H, brs). Pre $C_{33}H_{37}N_2O_8Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 62,51 % C, 6,04 % H, 4,42 % N, nájdené: 62,54 % C, 5,97 % H, 4,41 % N.

Príklad 121

3-[3-[[[(3S,5R)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]-propiónová kyselina



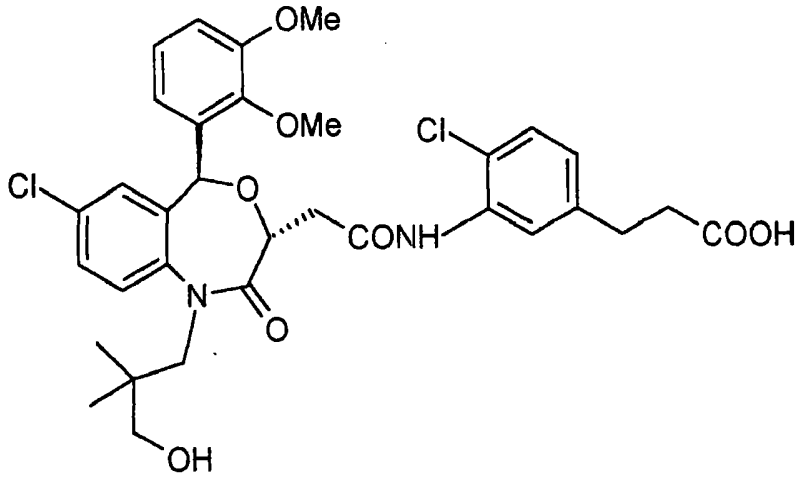
1) K roztoku (3S,5R)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 120 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,02 ml) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) pri teplote miestnosti. Po jednohodinovom miešaní sa zmes za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml) a pridal sa k zmesi 3-(3-amino-4-fluórfenyl)propiónovej kyseliny (0,43 g, 2,01 mmólov), 4-(N,N-dimetylamino)-pyridínu (0,28 g, 2,30 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridala voda a tetrahydrofurán sa oddestiloval. Zvyšok sa zriedil etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (1:2)]. Získa sa tak etylester 3-[3-[[[(3S,5R)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]propiónovej kyseliny (0,71 g, 0,996 mmólov, 52 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ +129,9° (c = 0,25, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3331 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,955 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 1,226 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,024 (3 H, s), 2,577 (2 H, t, J = 7,9 Hz), 2,849 (1 H, dd, J = 5,4, 14,6 Hz), 2,894 (2 H, t, J = 7,9 Hz), 3,058 (1 H, dd, J = 7,4, 14,6 Hz), 3,546 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,618 (3 H, s), 3,721 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,869 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,889 (3 H, s), 4,112 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,405 (1 H, dd, J = 5,7, 7,4 Hz), 4,581 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,294 (1 H, s), 6,646 (1 H, s), 6,83 až 7,34 (7 H, m), 7,986 (1 H, brs) a 8,11 až 8,15 (1 H, m). Pre $C_{37}H_{42}N_2O_9ClF$ vypočítané: 62,31 % C, 5,94 % H, 3,93 % N, nájdené: 62,13 % C, 6,07 % H, 3,81 % N.

2) Zmes etylesteru 3-[3-[[[3S,5R)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]propiónovej kyseliny (0,61 g, 0,855 mmólov), ktorá sa získala v príklade 121 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2 ml) a etanolu (6 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml) a po okyslení sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu

sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etanolu s hexánom (1:2). Získa sa tak 3-[3-[[[3S,5R)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]propiónová kyselina (0,31 g, 0,482 mmĺov, 56 %) ako bezfarebné ihličky, teplota topenia: 151 až 153 °C, $[\alpha]_D^{22}$ +144,7° (c = 0,16, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1714, 1659, 1682 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,657 (3 H, s), 1,053 (3 H, s), 2,630 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,861 (1 H, dd, J = 6,8, 15,0 Hz), 3,170 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,401 (1 H,d, J = 14,2 Hz), 3,616 (3 H, s), 3,617 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,431 (1 H, dd, J = 5,4, 6,8 Hz), 4,492 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,195 (1 H, s), 6,632 (1 H, s), 6,88 až 7,42 (7 H, m), 7,953 (1 H, brs) a 8,09 až 8,12 (1 H, m). Pre $C_{33}H_{36}N_2O_8ClF$ vypočítané: 61,63 % C, 5,64 % H, 4,36 % N, nájdené: 61,61 % C, 5,75 % H, 4,25 % N.

Príklad 122

3-[4-Chlór-3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]-propiónová kyselina



1) Zmes 3-(3-chlór-4-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (5 g, 22,0 mmólov), uhličitanu draselného (4,3 g, 31,1 mmólov), jódmetánu (3,9 g, 27,2 mmólov) a

N,N-dimetylformamidu (50 ml) sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Táto zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak metylester 3-(4-chlór-3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (4,6 g, 18,4 mmólov, 84 %) ako svetložlté ihličky, t. t. 107 °C.

2) 10% Paládium na uhlí (0,5 g) sa pridá k roztoku metylesteru 3-(4-chlór-3-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (4,6 g, 18,4 mmólov), ktorý sa získal v príklade 122 ad 1), v etylacetáte (100 ml) a 6 hodín sa katalyticky redukuje za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml), pridá sa 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (7 ml) a zmes sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak metylester 3-(3-amino-4-chlórfenyl)propiónovej kyseliny (4,3 g, 17,2 mmólov, 93 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 160 až 163 °C (rozklad). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2200 (široký pás, NH_3^+) a 1734 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 2,402 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,631 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,314 (3 H, s), 6,95 až 7,11 (2 H, m) a 7,195 (1 H, d, J= 8,0 Hz).

3) Tionylchlorid (1,4 g, 11,8 mmólov) sa pridal k zmesi (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (2,0 g, 3,84 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), N,N-dimetylformamidu (0,04 ml) a tetrahydrofuránu (10 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa miešala 1 hodinu. Zvyšok, ktorý sa získal zahustením za zníženého tlaku, sa rozpustil v tetrahydrofuráne (20 ml). Tento roztok sa pridal k zmesi metylesteru 3-(3-amino-4-chlórfenyl)propiónovej kyseliny (1,0 g, 4,02 mmólov), ktorý sa získal v príklade 122 ad 2), trietylamínu (1,0 g, 10,1 mmólov) a tetrahydrofuránu (20 ml). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a potom sa zriedi etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za

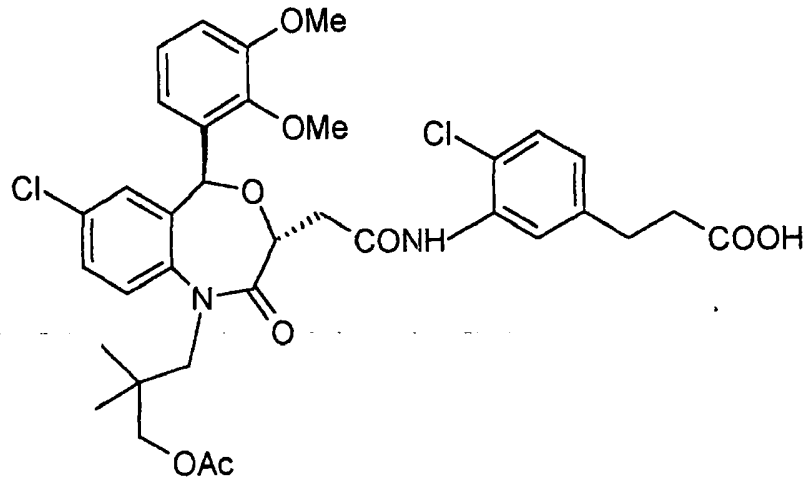
zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak metylester 3-[4-chlór-3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimertoxyfenyl)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]propiónovej kyseliny (1,56 g, 2,18 mmólov, 57 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -148,7° (c = 0,18, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3333 (NH), 1738 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,952 (3 H, s), 1,026 (3 H, s), 2,024 (3 H, s), 2,608 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 2,846 (1 H, dd, J = 5,4, 14,2 Hz), 2,908 (2 H, t, J = 8,5 Hz), 3,097 (1 H, dd, J = 6,6, 14,2 Hz), 3,551 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,621 (3 H, s), 3,661 (3 H, s), 3,719 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,868 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,405 (1 H, dd, J = 5,4, 6,6 Hz), 4,590 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,309 (1 H, s), 6,652 (1 H, s), 6,94 až 7,39 (8 H, m) a 8,231 (1 H, s). Pre $C_{36}H_{40}N_2O_9Cl$ vypočítané: 60,42 % C, 5,63 % H, 3,91 % N, nájdené: 60,63 % C, 5,80 % H, 3,89 % N.

4) Zmes metylesteru 3-[4-chlór-3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]propiónovej kyseliny (1,4 g, 1,96 mmólov), ktorý sa získal v príklade 122 ad 3), 1N vodného hydroxidu sodného (4,5 ml) a etanolu (15 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etanolu s hexánom (1:2). Získa sa tak 3-[4-chlór-3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]propiónová kyselina (1,0 g, 1,52 mmólov, 77 %) ako bezfarebný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -162,9° (c = 0,28, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1711 a 1660 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,654 (3 H, s), 1,048 (3 H, s), 2,630 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,847 (1 H, dd, J = 5,0, 15,0 Hz), 2,912 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 3,110 (1 H, dd, J = 5,4, 15,0 Hz), 3,161 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,395 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,597 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,896 (3 H, s), 4,421 (1 H, dd, J = 5,0, 5,4 Hz), 4,486 (1 H, d, J = 14,2 Hz),

6,205 (1 H, s), 6,648 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,86 až 7,42 (7 H, m) a 8,18 až 8,24 (2 H, m). Pre $C_{33}H_{36}N_2O_8Cl_2$ vypočítané: 60,09 % C, 5,50 % H, 4,25 % N, nájdené: 60,48 % C, 5,46 % H, 4,04 % N.

Príklad 123

3-[1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-4-chlór-3-[[[3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxy-fenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]-propiónová kyselina

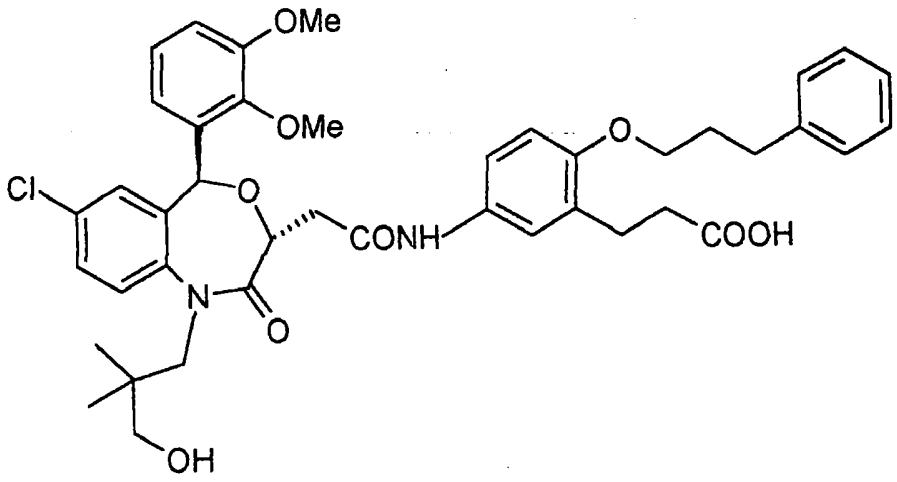


Acetylchlorid (83 mg, 1,06 mmólov) sa pridal k zmesi 3-[4-chlór-3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]propiónovej kyseliny (0,2 g, 0,303 mmólov), ktorá sa získala v príklade 122 ad 4), pyridínu (0,11 g, 1,36 mmólov) a etylacetátu (3 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti, potom sa pridá voda (3 ml). Zmes sa ďalej mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak 3-[4-chlór-3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]propiónová kyselina (0,12 g, 0,171 mmólov, 56 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -149,0° (c =

0,35, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,952 (3 H, s), 1,020 (3 H, s), 2,022 (3 H, s), 2,643 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 2,851 (1 H, dd, J = 5,2, 14,2 Hz), 2,903 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 3,099 (1 H,dd, J = 6,6, 14,2 Hz), 3,550 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,621 (3 H, s), 3,719 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,868 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,410 (1 H, dd, J = 5,2, 6,6 Hz), 4,589 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,309 (1 H, s), 6,656 (1 H, s), 6,85 až 7,38 (7 H, m) a 8,23 až 8,28 (2 H, m).

Príklad 124

3-[5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-(3-fenylpropyloxy)-fenyl]propiónová kyselina



1) Zmes 2-hydroxynitrobenzaldehydu (2 g, 12,0 mmólov), uhličitanu draselného (2,5 g, 18,0 mmólov), 1-bróm-3-fenylpropánu (2,6 g, 13,2 mmólov) a N,N-dimetylformamidu (20 ml) sa mieša pri 60 °C cez noc. Táto zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:3). Získa sa tak 2-(3-fenylpropyloxy)-5-nitrobenzaldehyd (2,6 g, 9,11 mmólov, 76 %) ako bezfarebná hranolky, t. t. 72 až 73 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1693 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,258 (2 H, kvintet, J = 7,4 Hz), 2,868 (2

H, t, J = 7,4 Hz), 4,216 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 7,041 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 7,18 až 7,36 (5 H, m), 8,398 (1 H, dd, J = 2,6, 9,2 Hz), 8,704 (1 H, d, J = 2,6 Hz) a 10,406 (1 H, s). Pre $C_{16}H_{15}NO_4$ vypočítané: 67,36 % C, 5,30 % H, 4,91 % N, nájdené: 67,32 % C, 5,15 % H, 4,64 % N.

2) Roztok trietylfosfónoctovej kyseliny (3,1 g, 8,83 mmólov) v tetrahydrofuráne (25 ml) sa pridal k zmesi 2-(3-fenylpropyloxy)-5-nitrobenzaldehydu (2,4 g, 8,41 mmólov), hydridu sodného (0,21 g, 8,83 mmólov) a tetrahydrofuránu (25 ml) pri 0 °C. Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Reakcia sa zastaví 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného. Zmes sa zriedila etylacetátom (100 ml), potom sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak etylester 3-[2-(3-fenylpropyloxy)-5-nitrofenyl]-2-propénovej kyseliny (2,43 g, 6,84 mmólov, 81 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 117 až 118 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1712, 1699 (C=O) a 1635 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,361 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,17 až 2,31 (2 H, m), 2,865 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 4,139 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 4,297 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,667 (1 H,d, J = 16,0 Hz), 6,925 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 7,18 až 7,35 (5 H, m), 7,972 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 8,208 (1 H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz) a 8,426 (1 H,d, J = 2,6 Hz). Pre $C_{20}H_{21}NO_5$ vypočítané: 67,59 % C, 5,96 % H, 3,94 % N, nájdené: 67,55 % C, 6,01 % H, 3,82 % N.

3) 10% Paládium na uhlí (0,2 g) a 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (2 ml) sa pridajú k roztoku etylesteru 3-[2-(3-fenylpropyloxy)-5-nitrofenyl]-2-propénovej kyseliny (2,3 g, 6,47 mmólov), ktorý sa získal v príklade 124 ad 2) v etanole (50 ml). Táto zmes sa 4 hodiny katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa premyl zmesou dietyléteru s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-[5-amino-2-(3-fenylpropyloxy)fenyl]-2-propiónovej kyseliny (2,1 g, 5,77 mmólov, 89 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 82 až 96 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (D_2O) δ: 0,75 až 0,95 (3 H, m), 1,65 až 1,95 (2 H, m), 2,24 až 2,78 (6 H, m), 3,55 až 3,90 (4 H, m) a 6,90 až 7,08

(8 H, m). Pre $C_{20}H_{26}NO_3Cl.0,2\ H_2O$ vypočítané: 65,37 % C, 7,24 % H, 3,81 % N, nájdené: 65,27 % C, 7,06 % H, 3,89 % N.

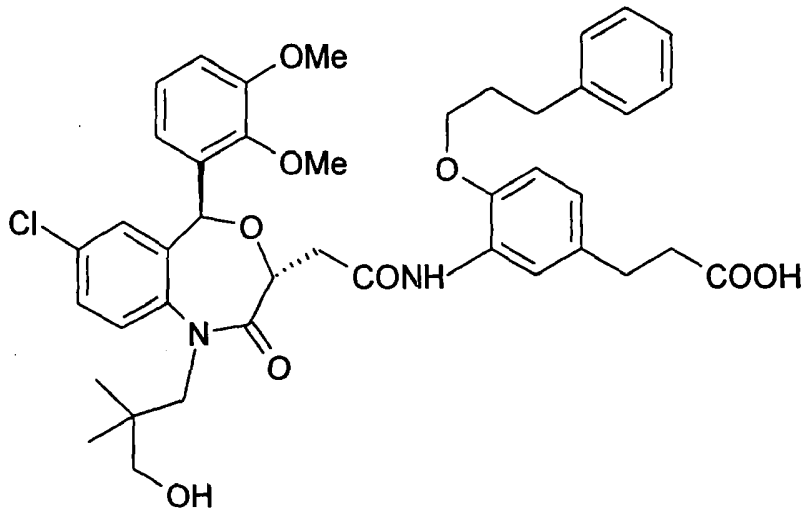
4) Tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) sa pridal k zmesi (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), N,N-dimetylformamidu (0,02 ml) a tetrahydrofuránu (10 ml) pri teplote miestnosti a získaná zmes sa mieša. Zvyšok, ktorý sa získal zahustením za zníženého tlaku sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml). Tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu etylesteru 3-[5-amino-2-(3-fenylpropyloxy)fenyl]-2-propiónovej kyseliny (0,73 g, 2,01 mmólov), ktorý sa získal v príklade 124 ad 3), trietylamínu (0,5 g, 5,05 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a zriedi sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-(3-fenylpropyloxy)fenyl]propiónovej kyseliny (1,02 g, 1,23 mmólov, 64 %) ako hnedý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3329 (NH), 1732 a 1680 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,958 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,232 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,026 (3 H, s), 2,05 až 2,18 (2 H, m), 2,613 (2 H, t, J= 7,7 Hz), 2,78 až 3,02 (6 H, m), 3,536 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,731 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,86 až 3,98 (3 H, m), 3,892 (3 H, s), 4,129 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,412 (1 H, t, J = 6,6 Hz), 4,562 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,295 (1 H,s), 6,48 až 7,35 (14 H, m) a 7,652 (1 H, brs).

5) Zmes etylesteru 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]-2-(3-fenylpropyloxy)fenyl]propiónovej kyseliny (0,9 g, 1,09 mmólov), ktorý sa získal v príklade 124 ad 4), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2,5 ml) a etanolu (9 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml),

okyslí sa a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-(3-fenylpropyloxy)fenyl]propiónová kyselina (0,35 g, 0,461 mmólov, 42 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 147 až 149 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -93,2° (c = 0,26, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1726 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,663 (3 H, s), 1,039 (3 H, s), 2,07 až 2,18 (2 H, m), 2,610 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,78 až 3,06 (6 H, m), 3,148 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,407 (1 H, d, J = 14,8 Hz), 3,597 (3 H, s), 3,606 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,896 (3 H, s), 3,938 (2 H, t, J = 6,2 Hz), 4,44 až 4,51 (2 H, m), 6,182 (1 H, s), 6,609 (1 H, s), 6,69 až 7,42 (13 H, m) a 8,50 až 8,55 (1 H, br). Pre $C_{42}H_{47}N_2O_9Cl.0,5$ H2O vypočítané: 65,66 % C, 6,30 % H, 3,65 % N, nájdené: 65,29 % C, 6,27 % H, 3,62 % N.

Príklad 125

3-[3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-(3-fenylpropyloxy)-fenyl]propiónová kyselina



1) Zmes 4-hydroxy-3-nitrobenzaldehydu (2 g, 12,0 mmólov), uhličitanu draselného (2,5 g, 18,0 mmólov), 1-bróm-3-fenylpropánu (2,6 g, 13,2 mmólov) a N,N-di-metylformamidu (20 ml) sa mieša pri 60 °C cez noc. Táto zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak 4-(3-fenylpropyloxy)-3-nitrobenzaldehyd (2,54 g, 8,90 mmólov, 74 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 82,5 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1697 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 2,200 (2 H, kvintet, J = 7,5 Hz), 2,874 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 4,178 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 7,13 až 7,33 (5 H, m), 8,094 (1 H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 8,350 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 9,931 (1 H, s). Pre $C_{16}H_{15}NO_4$ vypočítané: 67,36 % C, 5,30 % H, 4,91 % N, nájdené: 67,30 % C, 5,10 % H, 4,72 % N.

2) Roztok trietylfosfónoctovej kyseliny (3,1 g, 8,83 mmólov) v tetrahydrofuráne (25 ml) sa pridal k zmesi 4-(3-fenylpropyloxy)-3-nitrobenzaldehydu (2,4 g, 8,41 mmólov), ktorý sa získal v príklade 125 ad 1), hydridu sodného (0,21 g, 8,83 mmólov) a tetrahydrofuránu (25 ml) pri 0 °C. Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Reakcia sa zastaví 5% roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Zmes sa zriedila etylacetátom (100 ml), potom sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak etylester 3-[4-(3-fenylpropyl)-3-nitrofenyl]-2-propénovej kyseliny (2,2 g, 6,25 mmólov, 75 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 67 až 69 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1712 (C=O) a 1639 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,339 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,10 až 2,24 (2 H, m), 2,859 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 4,108 (2 H, t, J = 7,3 Hz), 4,269 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,634 (1 H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz) a 8,013 (1 H, d, J = 2,2 Hz). Pre $C_{20}H_{21}NO_5$ vypočítané: 67,59 % C, 5,96 % H, 3,94 % N, nájdené: 67,61 % C, 5,84 % H, 3,73 % N.

3) 10% Paládium na uhlí (0,2 g) a 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (2 ml) sa pridajú k roztoku etylesteru 3-[4-(3-fenylpropyloxy)-3-nitrofenyl]-2-propénovej kyseliny (2,1 g, 5,91 mmólov), ktorý sa získal v príklade

125 ad 2) v etanole (40 ml). Táto zmes sa 4 hodiny katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa premyl zmesou dietyléteru s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-[3-amino-4-(3-fenylpropyloxy)fenyl]-2-propiónovej kyseliny (2,1 g, 5,77 mmólov, 98 %) ako hnedý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,218 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,05 až 2,17 (2 H, m), 2,469 (2 H, t, J = 7,7 Hz), 2,73 až 2,81 (4 H, m), 3,918 (2 H, t, J = 6,1 Hz), 4,099 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 6,724 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,04 až 7,13 (6 H, m) a 7,473 (1 H, s).

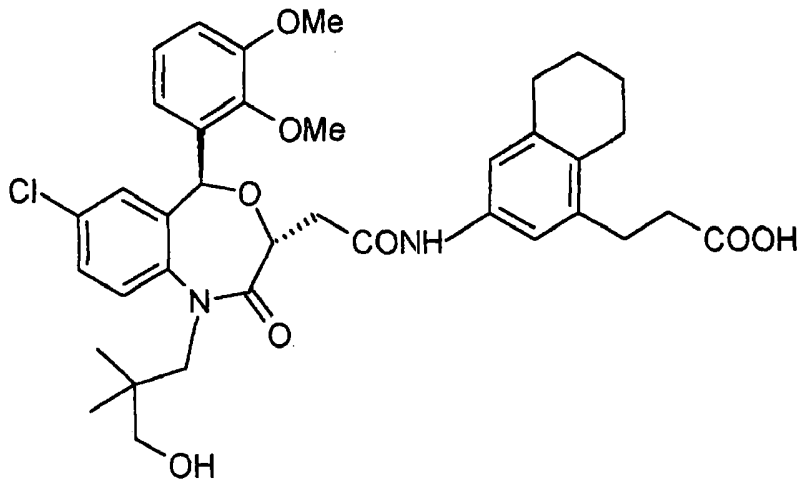
4) Tionylchlorid (1,1 g, 9,03 mmólov) sa pridal k zmesi (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylprolyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,6 g, 3,01 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), N,N-dimetylformamidu (0,03 ml) a tetrahydrofuránu (15 ml) pri teplote miestnosti a výsledná zmes sa mieša 1 hodinu. Zvyšok, ktorý sa získal zahustením za zníženého tlaku sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml). Tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu etylesteru 3-[3-amino-4-(3-fenylpropyloxy)fenyl]-2-propiónovej kyseliny (2,2 g, 6,02 mmólov), ktorý sa získal v príklade 125 ad 3), trietylamínu (0,76 g, 7,53 mmólov) a tetrahydrofuránu (15 ml). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a potom sa zriedi etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak etylester 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-(3-fenylpropyloxy)fenyl]propiónovej kyseliny (1,5 g, 1,81 mmólov, 60 %) ako hnedý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3414, 3346 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,918 (3 H, s), 0,984 (3 H, s), 1,229 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,002 (3 H,s), 2,05 až 2,15 (2 H, m), 2,575 (2 H, t, J = 7,5 Hz), 2,74 až 2,91 (5 H, m), 3,070 (1 H, dd, J = 7,0, 13,8 Hz), 3,529 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,585 (3 H, s), 3,693 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,820 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,878 (3 H,s),

3,960 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 4,114 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,449 (1 H, t, J = 7,0 Hz), 4,549 (1 H,d, J = 14,2 Hz), 6,283 (1 H, s), 6,622 (1 H, s), 6,70 až 7,36 (12 H, m), 8,162 (1 H, brs) a 8,211 (1 H, d, J = 1,8 Hz).

5) Zmes etylesteru 3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-(3-fenylpropyloxy)fenyl]propiónovej kyseliny (1,4 g, 1,69 mmólov), ktorý sa získal v príklade 125 ad 4), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3,7 ml) a etanolu (15 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-(3-fenylpropyloxy)fenyl]propiónová kyselina (1,0 g, 1,32 mmólov, 78 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 162až 165 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -153,2° (c = 0,30, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH a OH), 1709 a 1658 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,637 (3 H, s), 1,029 (3 H, s), 2,02 až 2,15 (2 H, m), 2,620 (2 H, t, J = 7,7 Hz), 2,72 až 2,90 (5 H, m), 3,079 (1 H, dd, J = 7,0, 14,4 Hz), 3,150 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,380 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,580 (3 H, s), 3,626 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,879 (3 H, s), 3,92 až 3,99 (2 H, m), 4,44 až 4,51 (2 H, m), 6,181 (1 H, s), 6,604 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 6,70 až 7,36 (12 H, m), 8,100 (1 H, s) a 8,184 (1 H, d, J = 1,8 Hz). Pre $C_{42}H_{47}N_2O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 65,66 % C, 6,30 % H, 3,65 % N, nájdené: 65,84 % C, 6,11 % H, 3,60 % N.

Príklad 126

3-[3-[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-yl]propiónová kyselina



1) Karbonyldiimidazol (0,86 g, 5,32 mmólov) sa pridá k roztoku 3-nitro-5,6,7,8-tetrahydro-1-naftoovej kyseliny (1 g, 4,52 mmólov) v tetrahydrofuráne (10 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa mieša 6 hodín pri teplote miestnosti a potom sa pridal monoetylester horečnatej soli kyseliny malónovej (0,76 g, 2,66 mmólov). Táto zmes sa mieša 1 hodinu pri 60 °C, potom sa reakčný roztok zriedil etylacetátom (100 ml) a premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 3-(3-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (0,38 g, 1,30 mmólov, 29 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1741 a 1697 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,258 (3/5 ´ 3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,346 (2/5 ´ 3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,79 až 1,86 (4 H, m), 2,85 až 3,07 (4 H, m), 3,965 (3/5 ´ 2 H,s), 4,201 (3/5 ´ 2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,287 (2/5 ´ 2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,298 (2/5 ´ 1 H, s) a 8,03 až 8,24 (2 H, m).

2) Tetrahydridoboritan sodný (98 mg, 2,59 mmólov) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(3-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-yl)-3-oxopropiónovej kyseliny (0,38 g, 1,30 mmólov), ktorý sa získal v príklade 126 ad 1), v metanole (6 ml) pri -20 °C. Zmes sa mieša 30 minút pri -20 °C a potom sa pridá 1N kyselina chlorovodíková (3 ml). Zmes sa zriedi etylacetátom (300 ml), premyje sa vodou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa bezvodým síranom sodným a zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:1)]. Získa sa tak etylester 3-(3-nitro-5,6,7,8-tetra-hydronaftalén-1-yl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny (0,27 g, 0,921 mmólov, 71 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, OH) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,302 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,75 až 1,95 (4 H, m), 2,58 až 2,75 (3 H, m), 2,85 až 2,96 (3 H, m), 3,484 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 4,234 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,34 až 5,40 (1 H, m), 7,883 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 8,239 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

3) Zmes etylesteru 3-(3-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-yl)-3-hydroxypropiónovej kyseliny (0,27 g, 0,921 mmólov), ktorý sa získal v príklade 126 ad 2), trietylamínu (0,11 g, 1,11 mmólov), metánsulfonylchloridu (0,12 g, 1,01 mmólov) a etylacetátu (5 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. Pridá sa 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (0,17 g, 1,11 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút pri 0 °C. Táto zmes sa zriedi etylacetátom (50 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou (3 ml), vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná zmes sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (10:1)]. Získa sa tak etylester 3-(3-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-yl)-2-propénovej kyseliny (0,26 g, 0,944 mmólov, kvantitatívny výťažok) ako bezfarebný prášok, t. t. 95 až 96 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1714 a 1635 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,353 (3 H, t, J= 7,0 Hz), 1,75 až 1,95 (4 H, m), 2,890 (4 H, t, J = 6,2 Hz), 4,289 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,445 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,932 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,953 (1 H, t, J = 2,2 Hz) a 8,182 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

4) 10% Paládium na uhlí (0,1 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-(3-nitro-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-yl)-2-propénovej kyseliny (0,26 g, 0,944 mmólov), ktorý sa získal v príklade 126 ad 3), v etylacetáte (10 ml). Táto suspenzia sa 2 hodiny katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Získa sa tak etylester 3-(3-amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-yl)propiónovej kyseliny (0,19 g, 0,768 mmólov, 81 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3435, 3366 (br, NH_2) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,260 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,66 až 1,85 (4 H, m), 2,49 až 2,86 (8 H, m), 3,4 až 3,5 (2 H, br), 4,146 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 6,323 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 6,382 (1 H, d, J = 2,2 Hz).

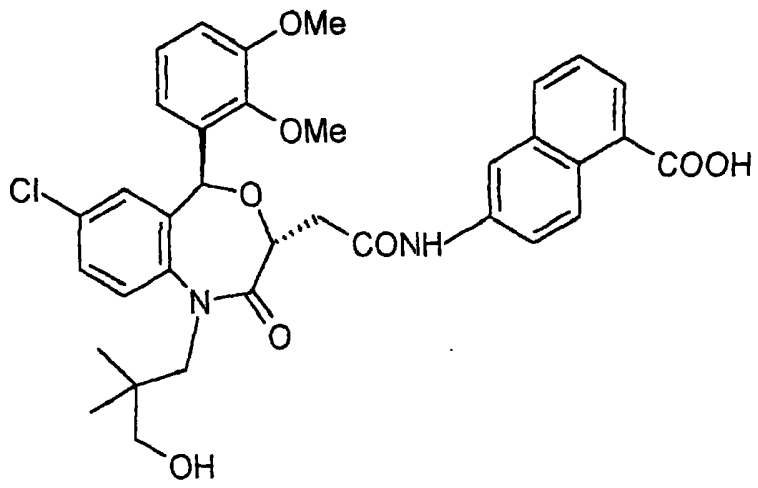
5) Tionylchlorid (0,25 g, 2,09 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,36 g, 0,698 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) a N,N-dimetylformamidu (0,01 ml) v tetrahydrofuráne (5 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa miešala 1 hodinu a potom sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a tento roztok sa pridal k zmesi etylesteru 3-(3-amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-yl)propiónovej kyseliny (0,19 g, 0,768 mmólov), ktorý sa získal v príklade 126 ad 4), 4-(dimetylamino)pyridínu (0,10 g, 0,838 mmólov) a tetrahydrofuránu (5 ml). Tento roztok sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a potom sa zriedi etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak etylester 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-yl]propiónovej kyseliny (0,23 g, 0,307 mmólov, 44 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -123,8° (c = 0,21, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3331 (NH), 1738 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,956 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,258 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,72 až 1,84 (4 H, m), 2,028 (3 H, s), 2,50 až 3,03 (10 H, m), 3,532 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,617 (3

H,s), 3,729 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,868 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,894 (3 H,s), 6,292 (1 H,s), 6,637 (1 H, d, J= 2,2 Hz), 6,96 až 7,37 (7 H, m) a 7,671 (1 H, brs). Pre $C_{41}H_{49}N_2O_9Cl$ vypočítané: 65,72 % C, 6,59 % H, 3,74 % N, nájdené: 65,39 % C, 6,65 % H, 3,64 % N.

6) Zmes etylesteru 3-[3-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-yl]propiónovej kyseliny (0,15 g, 0,200 mmólov), ktorý sa získal v príklade 126 ad 5), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (1 ml) a etanolu (3 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a dvakrát sa extrahuje etylacetátom (50 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2)]. Získa sa tak 3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino-5,6,7,8-tetrahydronaftalén-1-yl]-propiónová kyselina (0,11 g, 0,160 mmólov, 80 %) ako bezfarebné ihličky, t. t. 160 až 162 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -124,3° (c = 0,14, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH a OH), 1714 a 1657 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,654 (3 H, s), 1,048 (3 H,s), 0,70 až 1,95 (4 H, m), 2,56 až 3,04 (10 H, m), 3,188 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,384 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,610 (3 H,s), 3,626 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,39 až 4,51 (2 H, m), 6,174 (1 H, s), 6,622 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 až 7,40 (7 H, m) a 7,823 (1 H, brs). Pre $C_{37}H_{47}N_2O_8Cl.H_2O$ vypočítané:63,74 % C, 6,51 % H, 4,02 % N, nájdené: 63,78 % C, 6,47 % H, 3,92 % N.

Príklad 127

6-[[[(3R,5-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-naftoová kyselina



1) 10% Paládium na uhlí (0,1 g) sa pridá k roztoku etylesteru 6-nitro-1-naftoovej kyseliny (1,0 g, 4,08 mmólov) v etylacetáte (20 ml) a zmes sa 3 hodiny katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml). K tomuto roztoku sa pridal roztok 4N kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (1,5 ml) a výsledná zmes sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa premyl zmesou dietyléteru s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 6-amino-1-naftoovej kyseliny (0,82 g, 3,26 mmólov, 80 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 244 až 245 °C (rozklad). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3300 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1712 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,451 (3 H, t, J= 7,2 Hz), 4,474 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,599 (1 H, dd, J = 2,2, 9,2 Hz), 7,691 (1 H, m), 8,006 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,183 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 8,2933 (1 H, d, J = 7,2 Hz) a 9,089 (1 H, d, J = 9,2 Hz). Pre $C_{13}H_{13}NO_2$.HCl vypočítané: 62,03 % C, 5,61 % H, 5,56 % N, nájdené: 61,91 % C, 5,63 % H, 5,75 % N.

2) Tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) sa pridal k zmesi (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), N,N-dimetylformamidu (0,02ml) a tetrahydrofuránu (10 ml) pri

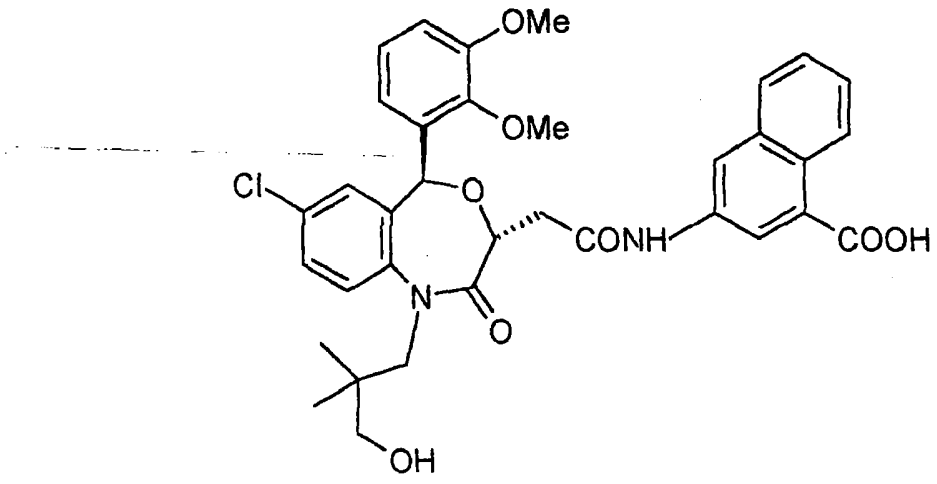
teplote miestnosti. Získaná zmes sa mieša 1 hodinu. Zvyšok, ktorý sa získal zahustením za zníženého tlaku sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml). Tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu etylesteru 6-amino-1-naftoovej kyseliny (0,53 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 127 ad 1), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a zriedi sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak etylester 6-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-naftoovej kyseliny (0,17 g, 0,237 mmólov, 11 %) ako bezfarebný amorfný prášok. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3331 (NH), 1714 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,967 (3 H, s), 1,029 (3 H,s), 1,460 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,026 (3 H, s), 2,900 (1 H, dd, J = 5,8, 13,8 Hz), 3,061 (1 H, dd, J = 7,0, 13,8 Hz), 3,547 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,626 (3 H, s), 3,738 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,882 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,896 (3 H, s), 4,355 (1 H, dd, J = 5,8, 7,0 Hz), 4,468 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,584 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,326 (1 H, s), 6,655 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,50 (7 H, m), 7,951 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,09 až 8,12 (2 H, m), 8,365 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 8,882 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

3) Zmes etylesteru 6-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-naftoovej kyseliny (0,17 g, 0,237 mmólov), ktorý sa získal v príklade 127 ad 2), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (0,6 ml) a etanolu (3 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s metanolom (10:1)]. Získa sa tak 6-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-naftoová kyselina (50 mg, 0,0790 mmólov, 33 %)

ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -98,7° (c = 0,14, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH) a 1658 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,672 (3 H, s), 1,058 (3 H,s), 2,925 (1 H, dd, J = 5,8, 14,0 Hz), 3,092 (1 H, dd, J= 7,4, 14,0 Hz), 3,200 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,403 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,641 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,886 (3 H, s), 4,47 až 4,55 (2 H, m), 6,229 (1 H, s), 6,641 (1 H, s), 6,96 až 7,53 (7 H, m), 8,004 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,04 až 8,12 (1 H, m), 8,266 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 8,388 (1 H, s) a 9,001 (1 H, d, J = 9,2 Hz).

Príklad 128

3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-naftoová kyselina



1) 10% Paládium na uhlí (0,1 g) sa pridá k roztoku etylesteru 3-nitro-1-naftoovej kyseliny (1,0 g, 4,08 mmólov) v etylacetáte (20 ml) a táto zmes sa 3 hodiny katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml), pridal sa 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (1,5 ml) a výsledná zmes sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa premyl zmesou dietyléteru s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 3-amino-1-naftoovej kyseliny (0,85 g, 3,38 mmólov, 83 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 185 až 190 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až

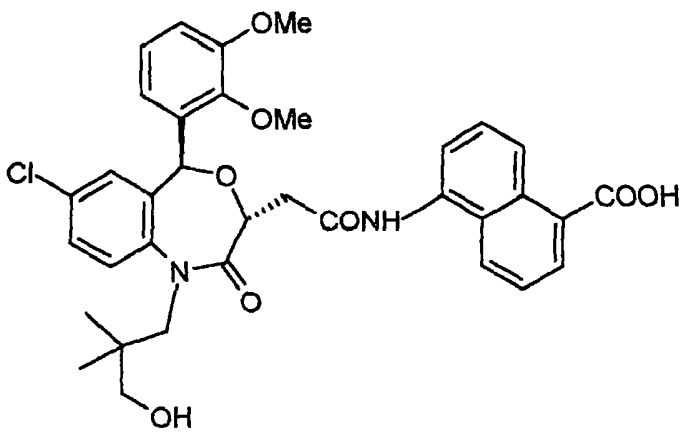
2400 (široký pás, NH_3^+), 1716 a 1705 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,467 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,508 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,65 až 7,77 (2 H, m), 8,02 až 8,15 (3 H, m) a 8.89 až 8,92 (1 H, m). Pre $C_{13}H_{13}NO_2$.HCl vypočítané: 62,03 % C, 5,61 % H, 5,56 % N, nájdené: 62,19 % C, 5,70 % H, 5,61 % N.

2) Tionylchlorid (0,7 g, 5,88 mmólov) sa pridal k zmesi (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), N,N-dimetylformamidu (0,02 ml) a tetrahydrofuránu (10 ml) pri teplote miestnosti a získaná zmes sa mieša 1 hodinu. Zvyšok, ktorý sa získal zahustením za zníženého tlaku, sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml). Tento roztok sa pridal k zmesi hydrochloridu etylesteru 3-amino-1-naftoovej kyseliny (0,53 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 128 ad 1), trietylamínu (0,48 g, 4,80 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti, potom sa zriedi etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak etylester 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxypropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-naftoovej kyseliny (0,77 g, 1,07 mmólov, 56 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -91,9° (c = 0,16, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3327 (NH), 1714 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,967 (3 H, s), 1,029 (3 H, s), 1,452 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,022 (3 H, s), 2,908 (1 H, dd, J = 5,8, 14,4 Hz), 3,060 (1 H, dd, J = 7,2, 14,4 Hz), 3,549 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,624 (3 H, s), 3,738 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,880 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,352 (1 H, dd, J = 5,8, 7,2 Hz), 4,470 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,584 (1 H,d, J = 14,2 Hz), 6,328 (1 H, s), 6,655 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,55 (7 H, m), 7,79 až 7,83 (1 H, m), 8,085 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,10 až 8,15 (1 H, br), 8,451 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 8,78 až 8,83 (1 H, m). Pre $C_{39}H_{41}N_2O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 64,50 % C, 5,83 % H, 3,86 % N, nájdené: 64,67 % C, 5,87 % H, 3,63 % N.

3) Zmes etylesteru 3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-naftoovej kyseliny (0,67 g, 0,934 mmólov), ktorý sa získal v príklade 128 ad 2), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromarograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s metanolom (10:1)]. Získa sa tak 3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-naftoová kyselina (50 mg, 0,774 mmólov, 83 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -77,2° (c = 0,33, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH) a 1657 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 0,882 (3 H, s), 0,970 (3 H, s), 2,992 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 3,217 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,443 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,590 (3 H, s), 3,691 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,876 (3 H, s), 4,43 až 4,58 (2 H, m), 6,240 (1 H, s), 6,552 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,07 až 7,20 (4 H, m), 7,48 až 7,66 (4 H, m), 7,81 až 7,86 (1 H, m), 8,284 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,372 (1 H, s) a 8,80 až 8,86 (1 H, m).

Príklad 129

5-[[2-[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-naftoová kyselina



1) 10% Paládium na uhlí (0,1 g) sa pridá k roztoku etylesteru 5-nitro-1-naftoovej kyseliny (1,0 g, 4,08 mmólov) v etylacetáte (20 ml) a získaná zmes sa katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti cez noc. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml) a 4N roztoku kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (1,5 ml) a zmes sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa premyl zmesou dietyléteru s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 5-amino-1-naftoovej kyseliny (0,9 g, 3,58 mmólov, 88 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 220 až 231 °C (rozklad). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1709 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,456 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,487 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,66 až 7,85 (3 H, m), 8,21 až 8,33 (2 H, m) a 8,93 až 9,02 (1 H, m). Pre $C_{13}H_{13}NO_2.HCl$ vypočítané: 62,03% C, 5,61 % H, 5,56 % N, nájdené: 61,90 % C, 5,59 % H, 5,62 % N.

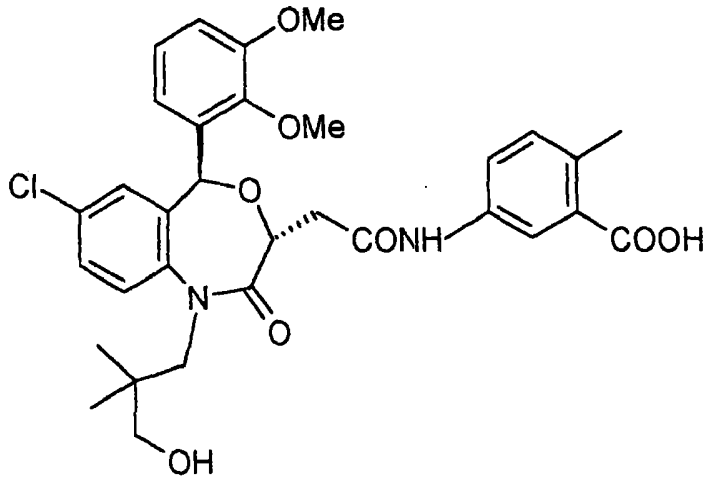
2) Trietylamín (0,20 g, 2,02 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v N,N-di-metylformamide (5 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa ľadom ochladila a pod prúdom dusíka sa k nej prikvapkal izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,31 g, 2,30 mmólov). Získaná zmes sa mieša 30 minút za chladenia ľadom. K zmesi sa pridal hydrochlorid etylesteru 5-amino-1-naftoovej kyseliny (0,53 g, 2,11 mmólov), ktorá sa získala v príklade 129 ad 1) a potom sa prikvapkal pyridín (0,24 g, 3,07 mmólov). Teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti a zmes sa miešala 1 hodinu. K reakčnému roztoku sa pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (3,5 ml). Získaný roztok sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak etylester 5-[[2-[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-naftoovej kyseliny (1,03

g, 1,44 mmólov, 75 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -156,3° (c = 0,17, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3258 (NH), 1714 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,974 (3 H, s), 1,040 (3 H, s), 1,460 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,031 (3 H, s), 2,976 (1 H, dd, J = 5,2, 14,0 Hz), 3,187 (1 H, dd, J = 7,8, 14,0 Hz), 3,554 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,615 (3 H, s), 3,733 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,895 (3 H, s), 3,899 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 4,42 až 4,53 (3 H, m), 4,602 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,346 (1 H, s), 6,671 (1 H,d, J = 2,0 Hz), 6,96 až 7,62 (7 H, m), 7,927 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 8,143 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 8,403 (1 H, s) a 8,716 (1 H, d, J = 8,8 Hz). Pre $C_{39}H_{41}N_2O_9Cl$ vypočítané: 65,31 % C, 5,76 % H, 3,91 % N, nájdené: 65,04 % C, 5,81 % H, 3,68 % N.

3) Zmes etylesteru 5-[[2-[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-nafttovej kyseliny (0,92 g, 1,28 mmólov), ktorý sa získal v príklade 129 ad 2), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (5 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluet: zmes etylacetátu s metanolom (1:1)]. Získa sa tak 5-[[2-[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-naftoová kyselina (0,67 g, 1,04 mmólov, 81 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 171 až 174 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -158,5° (c = 0,29, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1684 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 0,884 (3 H, s), 0,958 (3 H, s), 3,096 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,236 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,464 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,604 (3 H, s), 3,700 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,473 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 4,536 (1 H, t, J = 6,6 Hz), 6,278 (1 H, s), 6,552 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,11 až 7,25 (3 H, m), 7,43 až 7,62 (5 H, m), 8,19 až 8,26 (2 H, m) a 8,81 až 8,86 (1 H, m). Pre $C_{35}H_{35}N_2O_8Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 64,07 % C, 5,53 % H, 4,27 % N, nájdené: 63,98 % C, 5,52 % H, 4,01 % N.

Príklad 130

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylbenzoová kyselina



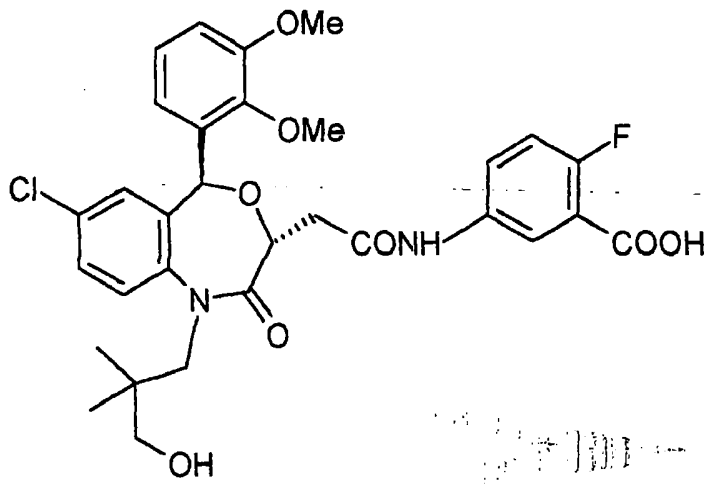
1) Trietylamín (0,20 g, 2,02 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) v N,N-dimetylformamide (5 ml) pri teplote miestnosti. Táto zmes sa ochladila ľadom a v priebehu 10 minút pod prúdom dusíka sa k nej prikvapkal izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,31 g, 2,30 mmólov). Výsledná zmes sa mieša 30 minút za chladenia ľadom. K zmesi sa pridal hydrochlorid metylesteru 5-amino-2-metylbenzoovej kyseliny (0,36 g, 2,11 mmólov) a k výslednému roztoku sa prikvapkal pyridín (0,24 g, 3,07 mmólov). Teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti a táto zmes sa mieša 1 hodinu. K reakčnému roztoku sa pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (3,5 ml) a takto získaná zmes sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak metylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-

(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylbenzoovej kyseliny (0,95 g, 1,42 mmólov, 74 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -115,8° (c = 0,15, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3319 (NH), 1728 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,956 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 2,022 (3 H, s), 2,546 (3 H, s), 2,830 (1 H, dd, J = 6,0, 14,0 Hz), 2,992 (1 H, dd, J = 7,4, 14,0 Hz), 3,870 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,731 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,870 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,879 (3 H, s), 3,894 (3 H,s), 4,418 (1 H, dd, J = 6,0, 7,4 Hz), 4,562 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,302 (1 H, s), 6,644 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,38 (6 H, m), 7,619 (1 H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,86 až 7,94 (1 H, br) a 7,970 (1 H, d, J = 2,4 Hz). Pre $C_{35}H_{39}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,01 % C, 5,89 % H, 4,20 % N, nájdené: 63,09 % C, 6,01 % H, 4,05 % N.

2) Zmes metylesteru 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylbenzoovej kyseliny (0,8 g, 1,20 mmólov), ktorý sa získal v príklade 130 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (8 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s metanolom (10:1)]. Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-metylbenzoová kyselina (0,24 g, 0,393 mmólov, 33 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -136,0° (c = 0,29, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1660 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,654 (3 H, s), 1,048 (3 H, s), 2,571 (3 H, s), 2,862 (1 H, dd, J = 6,0, 14,4 Hz), 3,046 (1 H, dd, J = 7,4, 14,4 Hz), 3,196 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,388 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,634 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,879 (3 H, s), 4,45 až 4,52 (2 H, m), 6,194 (1 H, s), 6,617 (1 H,s), 6,95 až 7,34 (6 H, m), 7,765 (1 H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 8,000 (1 H, s) a 8,06 až 8,18 (1 H, br). Pre $C_{32}H_{35}N_2O_8Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,98 % C, 5,85 % H, 4,52 % N, nájdené: 62,18 % C, 6,20 % H, 4,19 % N.

Príklad 131

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-fluórbenzoová kyselina



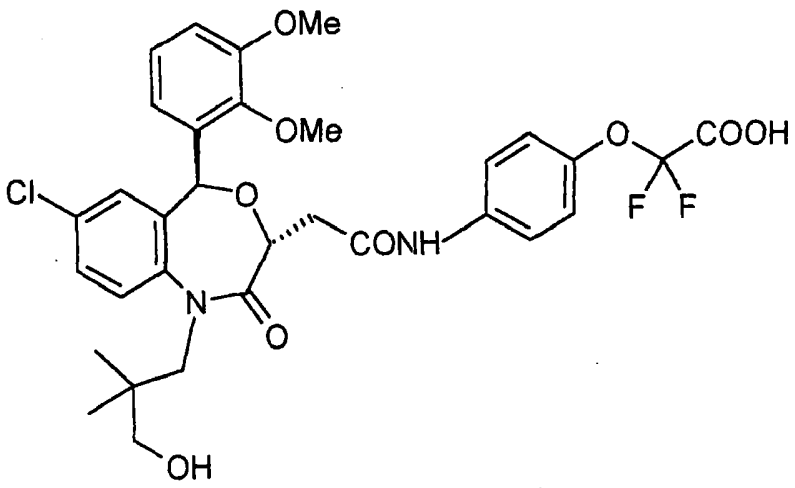
1) Trietylamín (0,20 g, 2,02 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1) v N,N-dimetylformamide (5 ml) pri teplote miestnosti. Táto zmes sa ochladila ľadom a v priebehu 10 minút pod prúdom dusíka sa k nej prikvapkal izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,31 g, 2,30 mmólov). Výsledná zmes sa mieša 30 minút za chladenia ľadom. K zmesi sa pridal hydrochlorid 5-amino-2-fluórbenzoovej kyseliny (0,36 g, 2,11 mmólov) a k zmesi sa prikvapkal pyridín (0,24 g, 3,07 mmólov). Teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti a zmes sa mieša 1 hodinu. K reakčnému roztoku sa pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (4 ml) a získaná zmes sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak metylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetyl-propyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-

3-yl]acetyl]amino]-2-fluórbenzoovej kyseliny (1,04 g, 1,55 mmólov, 81 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -129,2° (c = 0,32, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3335 (NH), 1732 a 1674 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,962 (3 H, s), 1,018 (3 H, s), 2,018 (3 H, s), 2,844 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6), 2,999 (1 H, dd, J = 7,2, 14,6 Hz), 3,546 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,736 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,875 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,894 (3 H, s), 3,925 (3 H, s), 4,414 (1 H, dd, J = 5,8, 7,2 Hz), 4,567 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,306 (1 H, s), 6,653 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 až 7,39 (6 H, m), 7,75 až 7,83 (1 H, m), 7,9734 (1 H, dd, J = 2,6, 6,2 Hz), 8,06 až 8,16 (1 H, br). Pre $C_{34}H_{36}N_2O_9ClF$ vypočítané: 60,85 % C, 5,41 % H, 4,17 % N, nájdené: 60,68 % C, 5,55 % H, 3,99 % N.

2) Zmes metylesteru 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-fluór-benzoovej kyseliny (0,8 g, 1,19 mmólov), ktorý sa získal v príklade 131 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (8 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etanolu s hexánom (1:3). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-fluór-benzoová kyselina (0,46 g, 0,748 mmólov, 63 %) ako bezfarebný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -147,1° (c = 0,14, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3400 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1685 a 1655 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,685 (3 H, s), 1,027 (3 H, s), 2,876 (1 H, dd, J = 6,2, 14,6 Hz), 3,030 (1 H, dd, J = 7,4, 14,6 Hz), 3,138 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,448 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,572 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,588 (3 H, s), 3,896 (3 H, s), 4,43 až 4,54 (2 H, m), 6,183 (1 H,s), 6,608 (1 H, s), 6,96 až 7,43 (6 H, m), 7,84 až 7,94 (1 H, m), 8,045 (1 H, dd, J = 2,6, 6,2 Hz) a 9,694 (1 H,s). Pre $C_{31}H_{32}N_2O_8ClF$ vypočítané: 60,54 % C, 5,24 % H, 4,55 % N, nájdené: 60,52 % C, 5,39 % H, 4,32 % N.

Príklad 132

2-[4-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyloxy]-2,2-difluór-octová kyselina



1) Zmes 4-nitrofenolu (1 g, 7,19 mmólov), 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu (1,3 g, 8,63 mmólov), etylesteru brómdifluóroctovej kyseliny (1,75 g, 8,63 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml) sa mieša 1 hodinu pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl 1N vodným roztokom hydroxidu sodného, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (10:1)]. Získa sa tak etylester 2,2-difluór-2-(4-nitrofenyloxy)octovej kyseliny (0,86 g, 3,29 mmólov, 46 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1778 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,397 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,426 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,380 (2 H, d, J = 9,2 Hz) a 8,279 (2 H, d, J = 9,2 Hz).

2) 10% Paládium na uhlí (0,2 g) a 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (1 ml) sa pridajú k roztoku etylesteru 2,2-difluór-2-(4-nitrofenyloxy)-

octovej kyseliny (0,86 g, 3,29 mmólov), ktorý sa získal v príklade 132 ad 1), v etanole (20 ml) a zmes sa 2 hodiny katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa premyl hexánom. Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 2-(4-aminofenyloxy)-2,2-difluóroctovej kyseliny (0,73 g, 2,73 mmólov, 83 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 193 až 199 °C (rozklad). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1774 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,335 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 4,386 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,28 až 7,51 (4 H, m). Pre $C_{10}H_{11}NO_3F_2.HCl$ vypočítané: 44,87 % C, 4,52 % H, 5,23 % N, nájdené: 44,49 % C, 4,30 % H, 5,32 % N.

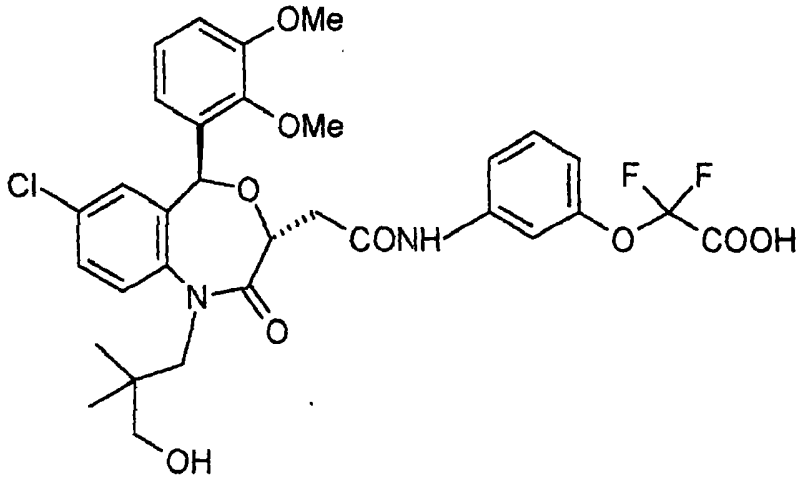
3) Trietylamín (0,20 g, 2,02 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v N,N-dimetylformamide (5 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa ochladila ľadom, v priebehu 10 minút sa pod prúdom dusíka prikvapkal izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,31 g, 2,30 mmólov) a získaná zmes sa mieša 30 minút za chladenia ľadom. K zmesi sa pridal hydrochlorid etylesteru 2-(4-aminofenyloxy)-2,2-difluóroctovej kyseliny (0,56 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 132 ad 2) a potom sa prikvapkal pyridín (0,24 g, 3,07 mmólov). Teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti, zmes sa mieša 1 hodinu. K tomuto reakčnému roztoku sa pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (4 ml) a výsledná zmes sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak etylester 2-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyloxy]-2,2-difluóroctovej kyseliny (1,1 g, 1,50 mmólov, 78 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -117,4° (c = 0,12, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3341 (NH), 1778, 1738 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ:

0,956 (3 H, s), 1,016 (3 H, s), 1,375 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,018 (3 H,s), 2,825 (1 H, dd, J = 5,4, 13,8 Hz), 2,995 (1 H, dd, J = 7,6, 13,8 Hz), 3,535 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,615 (3 H, s), 3,728 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,873 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,892 (3 H, s), 4,33 až 4,40 (3 H, m), 4,555 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,297 (1 H, s), 6,644 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,52 (9 H, m) a 7,996 (1 H, brs). Pre $C_{36}H_{39}N_2O_{10}ClF_2$ vypočítané: 58,98 % C, 5,36 % H, 3,82 % N, nájdené: 59,04 % C, 5,48 % H, 3,81 % N.

4) Zmes etylesteru 2-[4-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]fenyloxy]-2,2-difluóroctovej kyseliny (1 g, 1,36 mmólov), ktorý sa získal v príklade 132 ad 3), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 2-[4-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyloxy]-2,2-difluóroctová kyselina (0,63 g, 0,950 mmólov, 70 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 149 až 150 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -123,6° (c = 0,21, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1768 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,650 (3 H, s), 1,037 (3 H, s), 2,848 (1 H, dd, J = 5,8, 13,8 Hz), 3,007 (1 H, dd, J = 7,8, 13,8 Hz), 3,245 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,391 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,591 (3 H, s), 3,626 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,885 (3 H, s), 4,39 až 4,46 (2 H, m), 6,156 (1 H, s), 6,626 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,51 (9 H, m) a 8,16 až 8,24 (1 H, br). Pre $C_{32}H_{33}N_2O_9ClF_2.0,3$ AcOEt.H_2O vypočítané: 56,36 % C, 5,33 % H, 3,96 % N, nájdené: 56,72 % C, 5,45 % H, 3,97 % N.

Príklad 133

2-[3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyloxy]-2,2-difluór-octová kyselina



1) Zmes 3-nitrofenolu (1 g, 7,19 mmólov), 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecenu (1,3 g, 8,63 mmólov), etylesteru brómdifluóroctovej kyseliny (1,75 g, 8,63 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml) sa mieša 1 hodinu pri 60 °C. Táto zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl 1N vodným roztokom hydroxidu sodného, 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (10:1)]. Získa sa tak etylester 2,2-difluór-2-(3-nitrofenyloxy)octovej kyseliny (1,2 g, 4,59 mmólov, 64 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1778 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,408 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 4,434 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,58 až 7,60 (2 H, m) a 8,12 až 8,19 (2 H, m).

2) 10% Paládium na uhlí (0,2 g) sa pridá k roztoku etylesteru 2,2-difluór-2-(3-nitrofenyloxy)octovej kyseliny (1,2 g, 4,59 mmólov), ktorý sa získal v príklade

133 ad 1), v etanole (20 ml) a zmes sa 2 hodiny katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním, pridal sa 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (2 ml) a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 2-(3-aminofenyloxy)-2,2-difluóroctovej kyseliny (1,1 g, 4,11 mmólov, 90 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 176 až 179 °C (rozklad). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1770 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,335 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,391 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,31 až 7,38 (3 H, m) a 7,57 až 7,66 (1 H, m). Pre $C_{10}H_{11}NO_3F_2$.HCl vypočítané: 44,87 % C, 4,52 % H, 5,23 % N, nájdené: 44,68 % C, 4,55 % H, 5,43 % N.

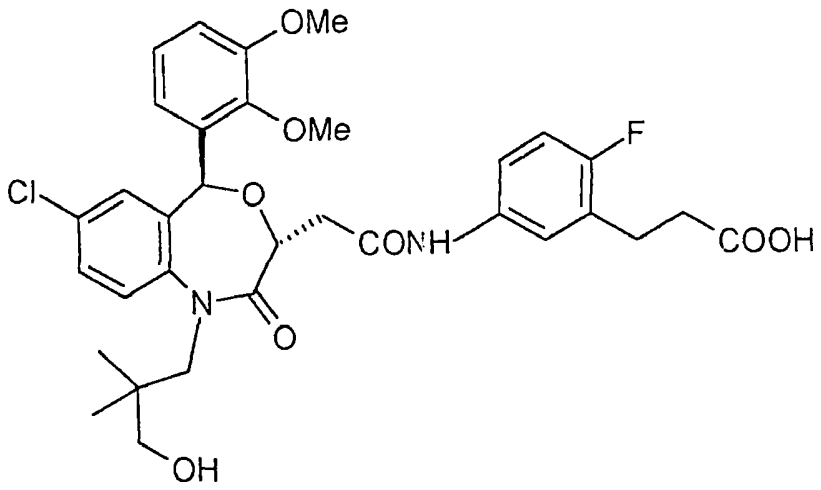
3) Trietylamín (0,20 g, 2,02 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v N,N-dimetylformamide (5 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa ochladila ľadom, v priebehu 10 minút sa pod prúdom dusíka prikvapkal izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,31 g, 2,30 mmólov) a získaná zmes sa mieša 30 minút za chladenia ľadom. K zmesi sa pridal hydrochlorid etylesteru 2-(3-aminofenyloxy)-2,2-difluóroctovej kyseliny (0,56 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 133 ad 2) a prikvapká sa pyridín (0,24 g, 3,07 mmólov). Teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti, zmes sa mieša 1 hodinu. K reakčnej zmesi sa pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (4 ml) a získaný roztok sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak etylester 2-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-fenyloxy]-2,2-difluóroctovej kyseliny (1,0 g, 1,38 mmólov, 72 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -101,1° (c = 0,11, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3325

(NH), 1776, 1738 a 1680 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,958 (3 H, s), 1,020 (3 H, s), 1,368 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,018 (3 H, s), 2,828 (1 H, dd, J = 5,6, 14,0 Hz), 3,003 (1 H, dd, J = 7,4, 14,0 Hz), 3,541 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,617 (3 H, s), 3,731 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,872 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,892 (3 H,s), 4,33 až 4,44 (3 H, m), 4,563 (1 H, d,J= 14,4 Hz), 6,299 (1 H, s), 6,650 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 až 7,51 (9 H, m) a 8,049 (1 H, brs). Pre $C_{36}H_{39}N_2O_{10}ClF_2$ vypočítané: 58,98 % C, 5,36 % H, 3,82 % N, nájdené: 58,80 % C, 5,46 % H, 3,69 % N.

4) Zmes etylesteru 2-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-yl]acetyl]-amino]fenyloxy]-2,2-difluóroctovej kyseliny (0,9 g, 1,23 mmólov), ktorý sa získal v príklade 133 ad 3), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (9 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 2-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyloxy]-2,2-difluóroctová kyselina (0,27 g, 0,407 mmólov, 33 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 119 až 121 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -120,9° (c = 0,17, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1770 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,657 (3 H, s), 1,044 (3 H,s), 2,845 (1 H, dd, J = 4,8, 14,8 Hz), 3,015 (1 H,dd, J = 7,2, 14,8 Hz), 3,270 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,409 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,593 (3 H, s), 3,624 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,886 (3 H, s), 4,39 až 4,46 (2 H, m), 6,150 (1 H,s), 6,637 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 až 7,46 (9 H, m) a 8,341 (1 H, brs). Pre $C_{32}H_{33}N_2O_9ClF_2.AcOEt.H_2O$ vypočítané: 56,21 % C, 5,63 % H, 3,64 % N, nájdené: 55,96 % C, 5,56 % H, 3,72 % N.

Príklad 134

3-[5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-fluórfenyl]propiónová kyselina



1) Zmes 2-chlór-5-nitroškoricovej kyseliny (2 g, 8,79 mmólov), uhličitanu draselného (1,5 g, 10,5 mmólov), jódmetánu (1,4 g, 9,67 mmólov) a N,N-dimetylformamidu (20 ml) a mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Táto zmes sa zriedi vodou a získaná zmes sa extrahuje etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:3). Získa sa tak metylester 3-(2-chlór-5-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (1,4 g, 5,79 mmólov, 66 %) ako svetložlté ihličky, t. t. 165 až 166 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1714 (C=O) a 1601 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,861 (3 H, s), 6,586 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,619 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,057 (1 H,d, J = 16,0 Hz), 8,171 (1 H, dd, J = 3,0, 8,8 Hz) a 8,489 (1 H, d, J = 3,0 Hz). Pre $C_{10}H_8NO_4Cl$ vypočítané: 49,71 % C, 3,34 % H, 5,80 % N, nájdené: 49,66 % C, 3,18 % H, 5,81 % N.

2) Zmes metylesteru 3-(2-chlór-5-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (1,3g, 5,38 mmólov), ktorý sa získal v príklade 134 ad 1), fluoridu draselného (0,75 g,

12,9 mmólov) a dimetylsulfoxidu (6 ml) sa mieša 10 hodín pri 130 °C. Táto zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa vodou, 1N vodným roztokom hydroxidu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (10:1)] a prekryštalizovaním zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak metylester 3-(2-fluór-5-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (0,65 g, 2,89 mmólov, 54 %) ako bezfarebné ihličky, t. t. 134 až 135 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1720 (C=O), 1645 a 1622 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,852 (3 H, s), 6,668 (1 H, d, J = 16,6 Hz), 7,289 (1 H, t, J = 9,2 Hz), 7,808 (1 H, d, J = 16,6 Hz), 8,264 (1 H, d´, J = 2,8, 4,2, 9,2 Hz) a 8,476 (1 H, d, J = 2,8, 6,2 Hz). Pre $C_{10}H_8NO_4F$ vypočítané: 53,34 % C, 3,58 % H, 6,22 % N, nájdené: 53,18 % C, 3,43 % H, 6,25 % N.

3) 10% Paládium na uhlí (0,1 g) sa pridá k roztoku 3-(2-fluór-5-nitrofenyl)-2-propénovej kyseliny (0,5 g, 2,22 mmólov), ktorá sa získala v príklade 134 ad 2), v etylacetáte (10 ml) a zmes sa 4 hodiny katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Získaný zvyšok sa rozpustil v etylacetáte (50 ml), pridal sa 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (1 ml) a získaná zmes sa za zníženého tlaku zahustila. Zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid metylesteru 3-(5-amino-2-fluórfenyl)propiónovej kyseliny (0,5 g, 2,14 mmólov, 96 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 137 až 138 °C (rozklad). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3300 až 2400 (široký pás, NH_3^+), 1728 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 2,679 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,004 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 3,646 (3 H, s) a 7,19 až 7,36 (3 H, m). Pre $C_{10}H_{12}NO_2F.HCl$ vypočítané: 51,40 % C, 5,61 % H, 5,99 % N, nájdené: 51,30 % C, 5,52 % H, 6,00 % N.

4) Trietylamín (0,14 g, 1,39 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,7 g, 1,35 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v N,N-dimetylformamide (4 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa

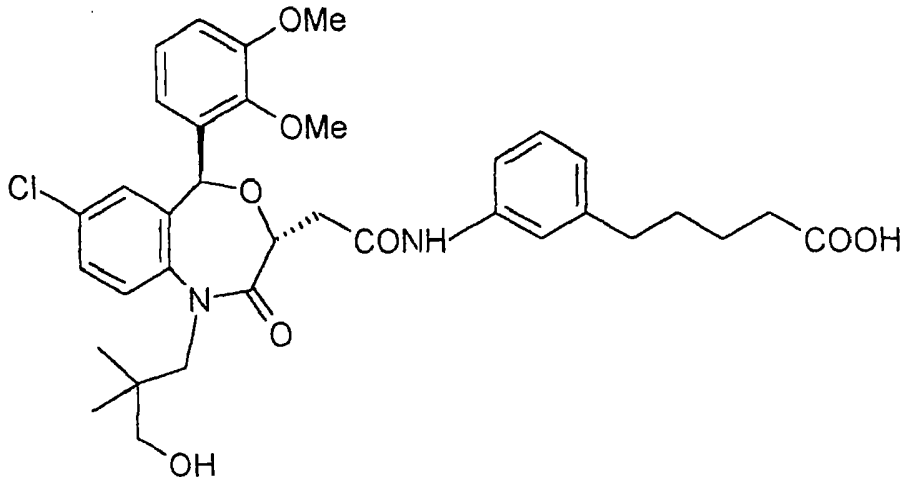
ochladila ľadom, v prúde dusíka sa v priebehu 10 minút prikvapkal izobutyléter kyseliny chlórmravčej (0,7 g, 1,35 mmólov) a získaná zmes sa miešala 30 minút za chladenia ľadom. Potom sa pridal metylester 3-(5-amino-2-fluórfenyl)-propiónovej kyseliny (0,35 g, 1,48 mmólov), ktorý sa získal v príklade 134 ad 3), a nakoniec sa pridá pyridín (0,17 g, 2,15 mmólov). Teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti, zmes sa mieša 1 hodinu, potom sa k reakčnému roztoku pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (2,5 ml) a zmes sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak metylester 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxy-fenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-fluórfenyl]-propiónovej kyseliny (0,74 g, 1,06 mmólov, 78 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -141,9° (c = 0,14, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3327 (NH), 1738 a 1678 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,960 (3 H, s), 1,020 (3 H, s), 2,020 (3 H, s), 2,617 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 2,807 (1 H, dd, J = 5,8, 14,2 Hz), 2,90 až 3,04 (3 H, m), 3,542 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,617 (3 H, s), 3,678 (3 H, s), 3,732 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,873 (1 H, d, J = 11,2 Hz), 3,896 (3 H, s), 4,406 (1 H, dd, J = 5,8, 7,4 Hz), 4,558 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,297 (1 H,s), 6,645 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,90 až 7,39 (8 H, m) a 7,88 (1 H, brs). Pre $C_{36}H_{40}N_2O_9ClF$ vypočítané: 61,84 % C, 5,77 % H, 4,01 % N, nájdené: 61,93 %C, 6,05 % H, 3,84 % N.

5) Zmes metylesteru 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]-2-fluórfenyl]propiónovej kyseliny (0,64 g, 0,915 mmólov), ktorý sa získal v príklade 134 ad 4), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2 ml) a etanolu (6 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s

hexánom (1:2). Získa sa tak 3-[5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-fluórfenyl)propiónová kyselina (0,48 g, 0,746 mmólov, 82 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 123 až 125 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -134,3° (c = 0,24, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1718 a 1655 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,656 (3 H, s), 2,641 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,812 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 2,940 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,992 (1 H, dd, J = 7,8, 14,6 Hz), 3,192 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,391 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,603 (3 H, s), 3,614 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,426 (1 H, dd, J = 5,8, 7,8 Hz), 4,466 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,174 (1 H, s), 6,627 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,90 až 7,41 (8 H, m) a 8,101 (1 H, s). Pre $C_{33}H_{36}N_2O_8ClF$.AcOEt vypočítané: 60,78 % C, 6,06 % H, 3,83 % N, nájdené: 60,62 % C, 6,13 % H, 3,79 % N.

Príklad 135

5-[3-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]pentánová kyselina



1) Karbonyldiimidazol (6,8 g, 41,7 mmólov) sa pridá k roztoku 3-nitroškoricovej kyseliny (5 g, 25,9 mmólov) v tetrahydrofuráne (50 ml) pri teplote miestnosti. K zmesi, ktorá sa mieša 1,5 hodiny pri teplote miestnosti, sa pridá

chlorid horečnatý (2,5 g, 25,9 mmólov) a draselná soľ monoetylesteru malónovej kyseliny (4,4 g, 25,9 mmólov). Táto zmes sa mieša 1 hodinu pri 60 °C, reakčný roztok sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:1)] a prekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:5). Získa sa tak etylester 5-(3-nitrofenyl)-3-oxo-4-penténovej kyseliny (4,3 g, 16,3 mmólov, 63 %) ako svetložlté hranolky, t. t. 92 až 93 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1755, 1651 (C=O), 1614 a 1606 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,298 (2/7 x 3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,333 (5/7 x 3 H, t, J = 7,0 Hz), 3,722 (2/7 x 2 H, s), 4,242 (2/7 x 2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,259 (5/7 x 2 H, q, J = 7,0 Hz), 5,238 (5/7 x 1 H, s), 6,558 (5/7 x 1 H, dd, J = 1,4, 16,0 Hz), 6,943 (2/7 x 1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,42 až 7,89 (3 H, m) a 8,15 až 8,42 (2 H, m). Pre $C_{13}H_{13}NO_5$ vypočítané: 59,31 % C, 4,98 % H, 5,32 % N, nájdené: 59,31 % C, 4,96 % H, 5,44 % N.

2) Tetrahydridoboritan sodný (0,72 g, 19,0 mmólov) sa pridá k roztoku etylesteru 5-(3-nitrofenyl)-3-oxo-4-penténovej kyseliny (4,2 g, 15,8 mmólov), ktorá sa získala v príklade 135 ad 1), v metanole (50 ml) pri teplote -20 °C. Zmes sa mieša 30 minút pri teplote -20 °C a potom sa pridá 1N kyselina chlorovodíková (20 ml). Táto zmes sa zriedi etylacetátom (150 ml), premyje sa vodou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa bezvodým síranom sodným a zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (2:1)]. Získa sa tak etylester 3-hydroxy-5-(3-nitrofenyl)-4-penténovej kyseliny (3,7 g, 13,8 mmólov, 88 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3200 (široký pás, OH) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,293 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,609 (1 H, dd, J = 8,0, 16,4 Hz), 2,721 (1 H, dd, J = 4,4, 16,4 Hz), 3,291 (1 H, d, J = 4,4 Hz), 4,212 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,71 až 4,82 (1 H, m), 6,374 (1 H, dd, J = 5,4, 16,0 Hz), 6,759 (1 H, dd, J = 1,4, 16,0 Hz), 7,491 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,66 až 7,70 (1 H, m) a 8,07 až 8,25 (2 H, m). Pre $C_{13}H_{15}NO_5$ vypočítané: 58,86 % C, 5,70 % H, 5,28 % N, nájdené: 58,53 % C, 5,58 % H, 5,26 % N.

3) Zmes etylesteru 3-hydroxy-5-(3-nitrofenyl)-4-penténovej kyseliny (3,4 g, 12,8 mmólov, ktorý sa získal v príklade 135 ad 2), trietylamínu (1,6 g, 15,4 mmólov), metánsulfonylchloridu (1,6 g, 14,1 mmólov) a etylacetátu (30 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. Potom sa pridal 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (2,3 g, 15,4 mmólov) a získaná zmes sa mieša 30 minút pri 0 °C. Táto zmes sa zriedi etylacetátom (50 ml), premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou (35 ml), vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (10:1)] a prekryštalizovaním z etylacetátu s hexánom (1:5). Získa sa tak etylester 5-(3-nitrofenyl)-2,4-pentadiénovej kyseliny (2,3 g, 9,30 mmólov, 73 %) ako bezfarebné ihličky, t. t. 100 až 101 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1705 (C=O), 1631 a 1614 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,332 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 4,251 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 6,090 (1 H, d, J = 15,4 Hz), 6,916 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 7,035 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 7,448 (1 H, d´, J = 1,4, 8,4, 15,4 Hz), 7,540 (1 H, t, J = 8,2 Hz) a 7,74 až 8,33 (3 H, m). Pre $C_{13}H_{13}NO_4$ vypočítané: 62,44 % C, 5,81 % H, 4,18 % N, nájdené: 63,13 % C, 5,19 % H, 5,68 % N.

4) 10% Paládium na uhlí (0,2 g) sa pridá k roztoku etylesteru 5-(3-nitrofenyl)-2,4-pentadiénovej kyseliny (2,2 g, 8,54 mmólov), ktorý sa získal v príklade 135 ad 3), v etylacetáte (100 ml). Táto suspenzia sa katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti cez noc. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa zriedi etylacetátom (50 ml) a pridá sa 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (3 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a zvyšok sa premyl hexánom. Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 5-(3-aminofenyl)pentánovej kyseliny (2,4 g, 9,31 mmólov, kvantitatívny výťažok) ako bezfarebný prášok, t. t. 90 až 91 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, NH_2) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,227 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,60 až 1,75 (4 H, m), 2,345 (2 H, t, J= 7,0 Hz), 2,707 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 4,100 (2 H, t, J = 7,2 Hz) a 7,19 až 7,49 (4 H, m). Pre $C_{13}H_{19}NO_2$.HCl vypočítané: 60,58 % C, 7,82 % H, 5,43 % N, nájdené: 60,83 % C, 7,89 % H, 5,37 % N.

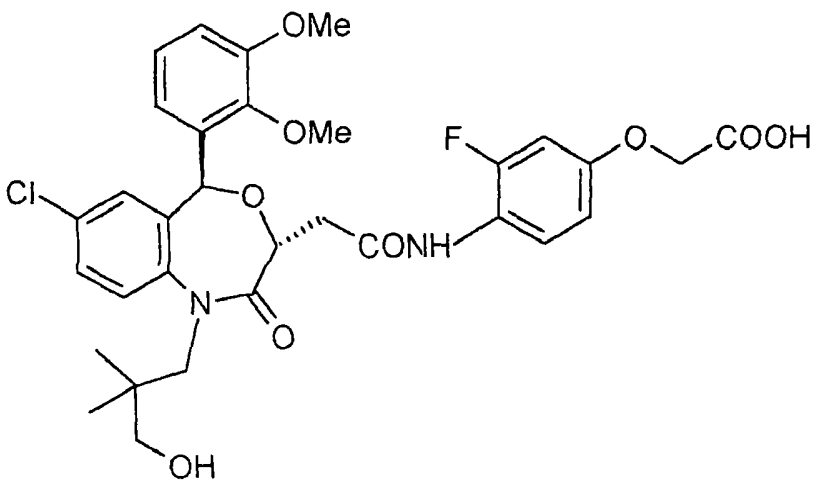
5) Trietylamín (0,20 g, 2,02 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v N,N-dimetylformamide (5 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa ochladila ľadom, v priebehu 10 minút sa prikvapkal izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,31 g, 2,30 mmólov) pod prúdom dusíka a získaná zmes sa mieša 30 minút za chladenia ľadom. Potom sa pridal hydrochlorid etylesteru 5-(3-aminofenyl)pentánovej kyseliny (0,54 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 135 ad 4), a potom sa prikvapkal pyridín (0,24 g, 3,07 mmólov). Teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti, zmes sa mieša 1 hodinu, potom sa k reakčnému roztoku pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (4 ml) a zmes sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak etylester 5-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]pentánovej kyseliny (1,05 g, 1,45 mmólov, 76 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -133,4° (c = 0,22, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3333 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,958 (3 H, s), 1,024 (3 H, s), 1,245 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,62 až 1,67 (4 H, m), 2,026 (3 H, s), 2,313 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,604 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,812 (1 H, dd, J = 5,8, 13,8 Hz), 2,995 (1 H, dd, J = 7,4, 13,8 Hz), 3,537 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,730 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,873 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,118 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,410 (1 H, dd, J = 5,8, 7,4 Hz), 4,562 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,298 (1 H, s), 6,640 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,90 až 7,38 (9 H, m) a 7,791 (1 H, brs). Pre $C_{39}H_{47}N_2O_9Cl$ vypočítané: 64,77 % C, 6,55 % H, 3,87 % N, nájdené: 64,57 % C, 6,56 % H, 3,79 % N.

6) Zmes etylesteru 5-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]-pentánovej kyseliny (0,9 g, 1,21 mmólov), ktorý sa získal v príklade 135 ad 5), etanolu (10 ml) a 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) sa mieša

30 minút pri 60 °C.Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 5-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]fenyl]-pentánová kyselina (0,79 g, 1,21 mmólov, kvantitatívny výťažok) ako bezfarebný prášok, t. t. 117 až 119 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -135,6° (c = 0,22, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH) 1712 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,654 (3 H, s), 1,044 (3 H, s), 1,64 až 1,69 (4 H, m), 2,33 až 2,39 (2 H, m), 2,57 až 2,65 (2 H, m), 2,814 (1 H, dd, J = 5,4, 14,2 Hz), 3,030 (1 H, dd, J = 7,8, 14,2 Hz), 3,183 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,380 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,629 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,40 až 4,51 (2 H, m), 6,181 (1 H,s), 6,620 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,90 až 7,40 (9 H, m) a 7,888 (1 H, brs). Pre $C_{35}H_{41}N_2O_8Cl$.AcOEt vypočítané: 63,19 % C, 6,66 % H, 3,78 % N, nájdené: 63,10 % C, 6,59 % H, 3,63 % N.

Príklad 136

2-[4-[[2-[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-fluórfenyloxy]octová kyselina



1) Zmes 3-fluór-4-nitrofenolu (1,5 g, 8,55 mmólov), uhličitanu draselného (1,5 g, 10,5 mmólov), metylesteru brómoctovej kyseliny (1,8 g, 11,5 mmólov) a N,N-dimetylformamidu (15 ml) sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Táto zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak metylester 2-[(3-fluór-4-nitrofenyl)oxy]octovej kyseliny (1,6 g, 7,16 mmólov, 75 %) ako bezfarebné ihličky, t. t. 93 až 94 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1761 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 3,839 (3 H, s), 4,729 (2 H, s), 6,72 až 6,82 (2 H, m) a 8,115 (1 H, dd, J = 8,4, 9,0 Hz). Pre $C_9H_8NO_5F$ vypočítané: 47,17 % C, 3,52 % H, 6,11 % N, nájdené: 47,13 % C, 3,30 % H, 6,09 % N.

2) 10% Paládium na uhlí (0,2 g) a 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (1,5 ml) sa pridajú k roztoku metylesteru 2-[(3-fluór-4-nitrofenyl)-oxy]octovej kyseliny (1,3 g, 5,67 mmólov), ktorý sa získal v príklade 136 ad 1), v metanole (26 ml) a získaná zmes sa 2 hodiny katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa premyl zmesou etanolu s hexánom (2:5). Získa sa tak hydrochlorid metylesteru 2-[(4-amino-3-fluór-fenyl)oxy]octovej kyseliny (0,47 g, 1,99 mmólov, 35 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 179 až 183 °C (rozklad). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 2400 (široký pás, NH_3^+), 1768 a 1757 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 3,754 (3 H, s), 4,806 (2 H,s), 6,87 až 6,94 (1 H, m), 7,029 (1 H, d, J = 3,0, 12,4 Hz) a 7,36 až 7,46 (1 H, m). Pre $C_9H_{10}NO_3F.HCl$ vypočítané: 45,87 % C, 4,71 % H, 5,94 % N, nájdené: 45,47 % C, 4,59 %H, 5,89 % N.

3) Trietylamín (0,10 g, 1,01 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (0,5 g, 0,962 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v N,N-dimetylformamide (2,5 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa ochladila ľadom, v priebehu 10 minút sa prikvapkal izobutylester kyseliny

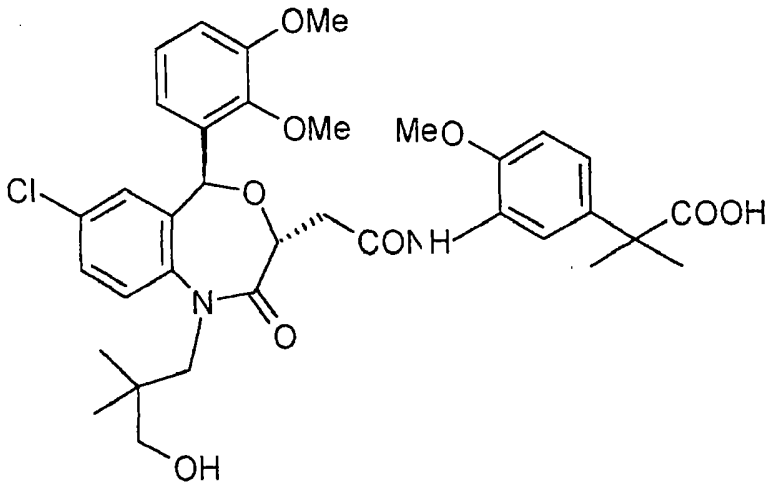
chlórmravčej (0,16 g, 1,15 mmólov) pod prúdom dusíka a získaná zmes sa mieša 30 minút za chladenia ľadom. Potom sa pridal hydrochlorid metylesteru 2-[(4-amino-3-fluórfenyl)oxy]octovej kyseliny (0,25 g, 1,06 mmólov), ktorý sa získal v príklade 136 ad 2), potom sa prikvapkal pyridín (0,12 g, 1,54 mmólov). Teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti, zmes sa mieša 1 hodinu, potom sa k reakčnej zmesi pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (2 ml) a táto zmes sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným nasýteným roztokom hydrogén-uhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)]. Získa sa tak metylester 2-[4-[[2-[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-fluórfenyloxy]octovej kyseliny (0,30 g, 0,428 mmólov, 44 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -133,4° (c = 0,25, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3323 (NH), 1738 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 2,028 (3 H, s), 2,839 (1 H, dd, J = 5,4, 14,2 Hz), 3,042 (1 H, dd, J = 7,4, 14,2 Hz), 3,544 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,619 (3 H, s), 3,723 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,808 (3 H, s), 3,872 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,894 (3 H, s), 4,403 (1 H, dd, J = 5,4, 7,4 Hz), 4,577 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 4,601 (2 H, s), 6,293 (1 H, s), 6,63 až 6,74 (3 H, m), 6,96 až 7,38 (5 H, m), 7,885 (1 H, brs) a 8,087 (1 H, t, J= 9,0 Hz). Pre $C_{35}H_{38}N_2O_{10}ClF$ vypočítané: 59,96 % C, 5,46 % H, 4,00 % N, nájdené: 60,14 % C, 5,71 % H, 3,83 % N.

4) Zmes metylesteru 2-[4-[[2-[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]-3-fluórfenyloxy]octovej kyseliny (0,2 g, 0,285 mmólov), ktorý sa získal v príklade 136 ad 3), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (0,7 ml) a etanolu (3 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C.Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s

hexánom (1:2). Získa sa tak 2-[4-[[2-[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-fluórfenyloxy]octová kyselina (95 mg, 0,147 mmólov, 52 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 192 až 193 °C (rozklad), $[\alpha]_D^{22}$ -143,0° (c = 0,23, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH) 1739 a 1653 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,652 (3 H, s), 1,042 (3 H, s), 2,855 (1 H, dd, J = 4,8, 14,4 Hz), 3,068 (1 H, dd, J = 7,4, 14,4 Hz), 3,204 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,391 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,614 (3 H, s), 3,620 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,39 až 4,50 (2 H, m), 4,594 (2 H, s), 6,178 (1 H, s), 6,629 (1 H, s), 6,67 až 6,72 (2 H, m), 6,97 až 7,35 (5 H, m) a 7,93 až 8,04 (2 H, m). Pre $C_{32}H_{34}N_2O_9ClF$ vypočítané: 59,58 % C, 5,31 % H, 4,34 % N, nájdené: 59,46 % C, 5,35 % H, 4,08 % N.

Príklad 137

2-[3-[[2-[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]-2,2-dimetyloctová kyselina



1) Zmes 2-(4-hydroxy-3-nitrofenyl)octovej kyseliny (3 g, 15,2 mmólov), hydridu sodného (1,6 g, 67,0 mmólov), jódmetánu (8,8 g, 62,0 mmólov) a N,N-dimetylformamidu (30 ml) sa mieša 6 hodín pri teplote miestnosti. Táto zmes sa

zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Extrakt sa premyl 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes etylacetátu s hexánom (1:3)]. Získa sa tak metylester 2-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-2,2-dimetyloctovej kyseliny (3,3 g, 12,9 mmólov, 85 %) ako svetložltý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,593 (6 H, s), 3,667 (3 H, s), 3,956 (3 H, s), 7,051 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,529 (1 H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz) a 7,860 (1 H, d, J = 2,6 Hz).

2) 10% Paládium na uhlí (0,1 g) a 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (1 ml) sa pridajú k roztoku metylesteru 2-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-2,2-dimetyloctovej kyseliny (1 g, 3,95 mmólov), ktorý sa získal v príklade 137 ad 1), v metanole (20 ml) a získaná zmes sa 2 hodiny katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid metylesteru 2-(3-amino-4-metoxyfenyl)-2,2-dimetyloctovej kyseliny (1,0 g, 3,73 mmólov, 95 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 172 až 174 °C (rozklad). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1738 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,564 (6 H, s), 3,643 (3 H, s), 3,969 (3 H, s), 7,185 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,386 (1 H, d, J = 2,6 Hz) a 7,459 (1 H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz). Pre $C_{12}H_{17}NO_3$.HCl.0,2 H_2O vypočítané: 54,73 % C, 7,04 % H, 5,32 % N, nájdené: 54,66 % C, 6,92 % H, 5,23 % N.

3) Trietylamín (0,20 g, 2,02 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 0,577 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v N,N-dimetylformamide (5 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa ochladila ľadom, v priebehu 10 minút sa pod prúdom dusíka prikvapkal izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,31 g, 2,30 mmólov) a získaná zmes sa mieša 30 minút za chladenia ľadom. Pridá sa hydrochlorid metylesteru 2-(3-amino-4-metoxyfenyl)-

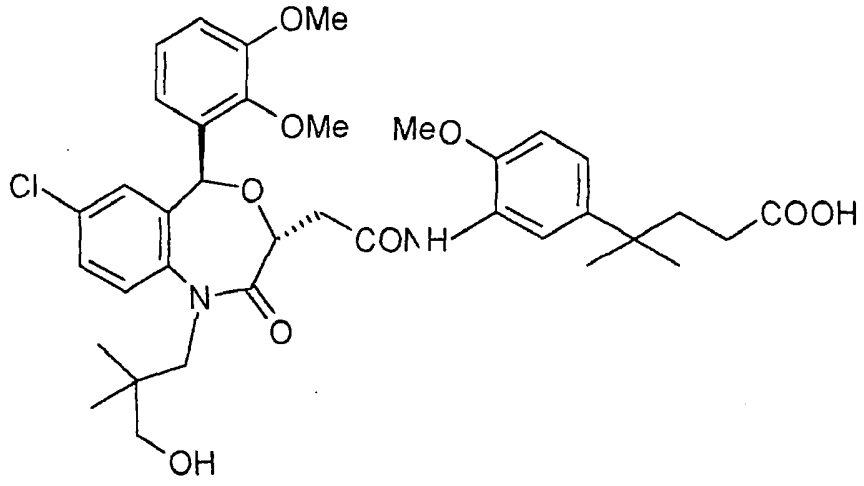
2,2-dimetyloctovej kyseliny (0,55 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 137 ad 2), a pyridín (0,24 g, 3,07 mmólov). Teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti, zmes sa mieša 1 hodinu a potom sa k reakčnému roztoku pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (4 ml). Výsledná zmes sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 5% roztokom hydrogénsíranu draselného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, potom sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (1:1)] a prekryštalizovaním z etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak metylester 2-[3-[[2-[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimet.oxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]-2,2-dimetyloctovej kyseliny (0,69 g, 0,951 mmólov, 50 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -164,8° (c = 0,13, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3350 (NH), 1732 a 1680 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 1,553 (6 H, s), 2,027 (3 H, s), 2,845 (1 H, dd, J = 6,2, 14,6 Hz), 3,031 (1 H, dd, J = 6,6, 14,6 Hz), 3,550 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,643 (3 H, s), 3,721 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,782 (3 H, s), 3,873 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,890 (3 H,s), 4,447 (1 H, dd, J = 6,2, 6,6 Hz), 4,579 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,291 (1 H, s), 6,637 (1 H, s), 6,77 až 7,34 (7 H, m), 8,192 (1 H, brs) a 8,398 (1 H, d, J = 2,2 Hz). Pre $C_{38}H_{45}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 62,93 % C, 6,25 % H, 3,86 % N, nájdené: 62,70 % C, 6,48 % H, 3,95 % N.

4) Zmes metylesteru 2-[3-[[2-[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]-2,2-dimetyloctovej kyseliny (0,58 g, 0,800 mmólov), ktorý sa získal v príklade 137 ad 3), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (2 ml) a etanolu (6 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak 2-[3-[[2-[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benz-

oxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]-2,2-dimetyloctová kyselina (73 mg, 0,109 mmólov, 14 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 225 až 226 °C (rozklad), $[\alpha]_D^{22}$ -169,8° (c = 0,15, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1712, 1687 a 1651 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,665 (3 H, s), 1,044 (3 H, s), 1,556 (6 H, s), 2,844 (1 H, dd, J = 6,2, 15,4 Hz), 3,059 (1 H, dd, J = 15,4 Hz), 3,147 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 3,414 (1 H, d, J = 14,8 Hz), 3,606 (3 H, s), 3,608 (1 H,d, J = 12,6 Hz), 3,806 (3 H, s), 3,894 (3 H, s), 4,41 až 4,51 (2 H, m), 6,187 (1 H, s), 6,603 (1 H, s), 6,614 (1 H, s), 6,79 až 7,38 (7 H, m), 8,209 (1 H, s) a 8,403 (1 H, s). Pre $C_{35}H_{41}N_2O_9Cl.H_2O$ vypočítané: 61,18 % C, 6,31 % H, 4,08 % N, nájdené: 60,97 % C, 6,04 % H, 3,95 % N.

Príklad 138

4-[3-[[2-[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]-4,4-dimetylbutánová kyselina



1) Zmes metylesteru 2-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-2,2-dimetyloctovej kyseliny (2 g, 7,90 mmólov), ktorý sa získal v príklade 137 ad 1), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (20 ml) a etanolu (20 ml) sa mieša 2 hodiny pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil

bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:3). Získa sa tak 2-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-2,2-dimetyloctová kyselina (1,7 g, 7,19 mmólov, 91 %) ako bezfarebné hranolky, t. t. 225 až 226 °C (rozklad). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3500 až 2400 (COOH) a 1703 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,617 (6 H, s), 3,956 (3 H, s), 7,066 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,589 (1 H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz) a 7,902 (1 H, d, J = 2,6 Hz). Pre $C_{11}H_{13}NO_5$ vypočítané: 55,23 % C, 5,48 % H, 5,86 % N, nájdené: 55,29 % C, 5,35 % H, 5,60 % N.

2) Karbonyldiimidazol (1,2 g, 7,36 mmólov) sa pridá k roztoku 2-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-2,2-dimetyloctovej kyseliny (1,6 g, 6,69 mmólov), ktorá sa získala v príklade 138 ad 1), v tetrahydrofuráne (20 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa mieša 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. K tejto zmesi sa pridá chlorid horečnatý (0,64 g, 6,69 mmólov) a draselná soľ monoetylesteru kyseliny malónovej (1,1 g, 6,69 mmólov). Táto zmes sa mieša 1 hodinu pri 60 °C, reakčný roztok sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustí. Získaný odparok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (2:1)]. Získa sa tak etylester 4-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-4,4-dimetyl-3-oxobutánovej kyseliny (1,7 g, 5,50 mmólov, 82 %) ako svetložltý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1745 a 1712 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,232 (9/10 x 3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,304 (1/10 x 3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,533 (9/10 x 6 H, s), 1,544 (1/10 x 6 H, s), 3,293 (9/10 x 2 H, s), 3,954 (1/10 x 3 H,s), 3,972 (9/10 x 3 H, s), 4,125 (9/10 x 2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,210 (1/10 x 2 H, q, J = 7,2 Hz), 5,108 (1/10 x 1 H, s), 7,045 (1/10 x 1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,099 (9/10 x 1 H, d, J= 8,8 Hz), 7,421 (9/10 x 1 H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,53 (1/10 x 1 H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,816 (9/10 x 1 H, d, J = 2,6 Hz) a 7,845 (1/10 x 1 H, d, J = 2,6 Hz).

3) Tetrahydridoboritan sodný (0,20 g, 5,33 mmólov) sa pridá k roztoku etylesteru 4-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-4,4-dimetyl-3-oxobutánovej kyseliny (1,5 g, 4,85 mmólov), ktorý sa získal v príklade 138 ad 2), v metanole (20 ml) pri -20 °C.

Po 30-minútovom miešaní pri -20 °C sa pridá 1N kyselina chlorovodíková (6 ml). Táto zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml), premyje sa vodou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa bezvodým síranom sodným. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak etylester 3-hydroxy-4-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-4,4-dimetylbutánovej kyseliny (1,5 g, 4,88 mmólov, kvantitatívny výťažok) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 3300 (široký pás OH) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,240 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,370 (6 H, s), 2,157 (1 H, dd, J = 10,2, 16,4 Hz), 2,332 (1 H, dd, J = 2,6, 16,4 Hz), 3,078 (1 H, d, J = 3,4 Hz), 3,954 (3 H, s), 4,02 až 4,09 (1 H, m), 4,123 (2 H,q, J = 7,4 Hz), 7,048 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,615 (1 H, dd, J = 2,6, 8,6 Hz) a 7,874 (1 H, d, J = 2,6 Hz).

4) Zmes etylesteru 3-hydroxy-4-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-4,4-dimetylbutánovej kyseliny (1,4 g, 4,50 mmólov), ktorý sa získal v príklade 138 ad 3), trietylamínu (0,55 g, 5,40 mmólov), metánsulfonylchloridu (0,57 g, 4,95 mmólov a etylacetátu (15 ml) sa mieša 30 minút pri 0 °C. Pridá sa 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (0,82 g, 5,40 mmólov) a získaná zmes sa mieša 30 minút pri0 °C. Táto zmes sa zmieša s etylacetátom (50 ml) a premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou (11 ml), vodným nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (7:3)]. Získa sa tak etylester 4-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-4,4-dimetyl-2-buténovej kyseliny (1,2 g, 3,92 mmólov, 79 %) ako bezfarebný olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1716 (C=O) a 1651 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,299 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,476 (6 H, s), 3,953 (3 H,s), 4,204 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 5,795 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,043 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,044 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,462 (1 H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz) a 7,787 (1 H, d, J = 2,6 Hz).

5) 10% Paládium na uhlí (0,1 g) a 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etanole (100 ml) sa pridajú k roztoku etylesteru 4-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-4,4-di-

metyl-2-buténovej kyseliny (1 g, 3,41 mmólov), ktorý sa získal v príklade 138 ad 4), v etanole (100 ml). Táto suspenzia sa 1 hodinu katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa premyl hexánom. Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 4-(3-amino-4-metoxyfenyl)-4,4-dimetylbutánovej kyseliny (1,1 g, 3,54 mmólov, kvantitatívny výťažok) ako hnedý olej. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, NH_3^+) a 1732 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,183 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,321 (6 H, s), 1,90 až 2,10 (4 H, m), 3,963 (3 H, s), 4,019 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,167 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,347 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 7,457 (1 H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz).

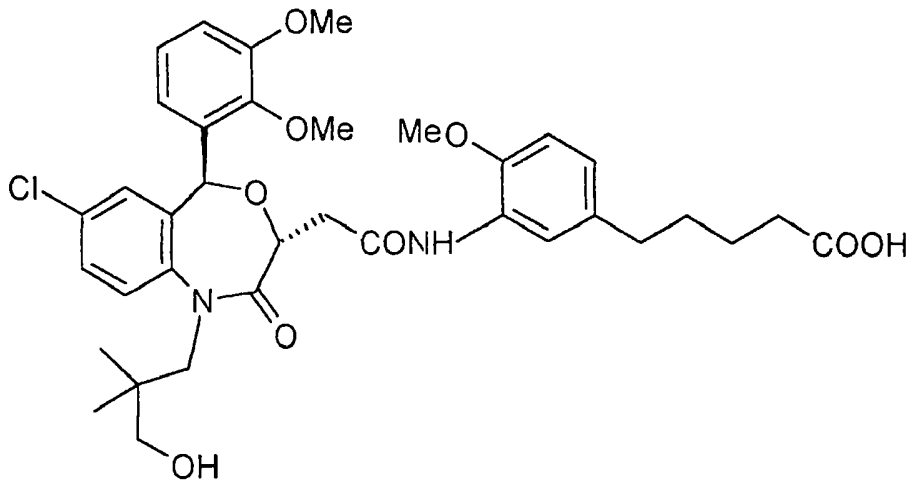
6) Trietylamín (0,20 g, 2,02 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v N,N-dimetylformamide (5 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa ochladila ľadom, pod prúdom dusíka sa prikvapká v priebehu 10 minút izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,31 g, 2,30 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút za chladenia ľadom. Pridá sa hydrochlorid etylesteru 4-(3-amino-4-metoxyfenyl)-4,4-dimetylbutánovej kyseliny (0,64 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 138 ad 5) a prikvapká sa pyridín (0,24 g, 3,07 mmólov). Teplota sa zvýši na teplotu miestnosti, zmes sa mieša 1 hodinu, k reakčnej zmesi sa pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (4 ml) a zmes sa dvakrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom(1:1)] a prekryštalizovaním zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak metylester 4-[3-[[2-[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]-4,4-dimetylbutánovej kyseliny (1,08 g, 1,41 mmólov, 73 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 157 až 158 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -161,3° (c = 0,15, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3335 (NH), 1732 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum

($CDCl_3$) δ: 0,956 (3 H, s), 1,026 (3 H, s), 1,198 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,291 (6 H, s), 1,89 až 2,09 (4 H, m), 2,029 (3 H, s), 2,853 (1 H, dd, J = 6,2, 14,8 Hz), 3,035 (1 H, dd, J = 6,6, 14,8 Hz), 3,555 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,612 (3 H,s), 3,723 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,782 (3 H, s), 3,873 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,888 (3 H, s), 4,046 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,460 (1 H, dd, J = 6,2, 6,6 Hz), 4,587 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,293 (1 H, s), 6,637 (1 H, s), 6,76 až 7,34 (7 H, m), 8,156 (1 H, brs) a 8,350 (1 H,d, J = 2,2 Hz). Pre $C_{41}H_{51}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 64,18 % C, 6,70 % H, 3,65 % N, nájdené: 63,90 % C, 6,65 % H, 3,57 % N.

7) Zmes metylesteru 4-[3-[[2-[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]-4,4-dimetylbutánovej kyseliny (0,9 g, 1,17 mmólov), ktorý sa získal v príklade 138 ad 6), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak 4-[3-[[2-[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]-4,4-dimetylbutánová kyselina (0,70 g, 1,00 mmólov, 86 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 173 až 174 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -174,1° (c = 0,15, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1709 a 1658) (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,645 (3 H, s), 1,042 (3 H, s), 1,297 (6 H, s), 1,88 až 2,14 (4 H, m), 2,846 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 3,069 (1 H, dd, J = 6,8, 14,6 Hz), 3,147 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,379 (1 H, d, J = 14,8 Hz), 3,603 (3 H, s), 3,612 (1 H, d, J = 11,8 Hz), 3,756 (3 H, s), 3,890 (3 H, s), 4,44 až 4,51 (2 H, m), 6,187 (1 H, s), 6,617 (1 H,s), 6,76 až 7,35 (7 H, m), 8,227 (1 H, brs) a 8,324 (1 H, d, J = 1,8 Hz). Pre $C_{37}H_{45}N_2O_9Cl.0,3\ H_2O$ vypočítané: 63,25 % C, 6,54 % H, 3,99 % N, nájdené: 63,25 % C, 6,24 % H, 3,98 % N.

Príklad 139

5-[3-[[2-[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]pentánová kyselina



1) Roztok 4-metoxy-3-nitrobenzaldehydu (1 g, 5,52 mmólov) a trietyl-4-fosfonkrotonátu (1,4 g, 5,52 mmólov) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa prikvapkal k zmesi hydridu sodného (0,15 g, 6,07 mmólov) a tetrahydrofuránu (10 ml) pri 0 °C. Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a reakcia sa zastaví vodou. Tento roztok sa zriedil etylacetátom (50 ml), potom sa premyl 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s hexánom (1:2). Získa sa tak etylester 5-(4-metoxy-3-nitrofenyl)-pentán-2,4-dienovej kyseliny (1,12 g, 4,04 mmólov, 73 %) ako žlté hranolky, t. t. 114 až 116 °C. IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 1699 (C=O) a 1608 (C=C). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 1,324 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 3,995 (3 H, s), 4,240 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 6,020 (1 H, d, J = 15,0 Hz), 6,822 (2 H, d, J = 5,4 Hz), 7,086 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,420 (1 H, dt, J = 15,0, 5,4 Hz), 7,624 (1 H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz) a 7,814 (1 H, d, J = 2,2 Hz). Pre $C_{14}H_{21}NO_3$.HCl vypočítané: 60,64 % C, 5,45 % H, 5,05 % N, nájdené: 60,62 % C, 5,40 % H, 4,97 % N.

2) 10% Paládium na uhlí (0,1 g) a 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (1 ml) sa pridajú k roztoku etylesteru 5-(4-metoxy-3-nitrofenyl)pentán-2,4-dienovej kyseliny (0,9 g, 3,25 mmólov), ktorý sa získal v príklade 139 ad 1), v etanole (20 ml) a získaná zmes sa katalyticky redukovala za normálneho tlaku pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odstránil odfiltrovaním a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Zvyšok sa premyl zmesou etylacetátu s hexánom (1:1). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 5-(3-amino-4-metoxyfenyl)pentánovej kyseliny (0,87 g, 3,02 mmólov, 93 %) ako bezfarebný prášok, t. t. 157 až 158 °C (rozklad). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3200 až 2400 (široký pás, NH_3^+) a 1730 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum (CD_3OD) δ: 1,225 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,59 až 1,66 (4 H, m), 2,30 až 2,37 (2 H, m), 2,59 až 2,66 (2 H, m), 3,947 (3 H, s), 4,099 (2 H,q, J = 7,4 Hz), 7,123 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,187 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 7,285 (1 H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz).

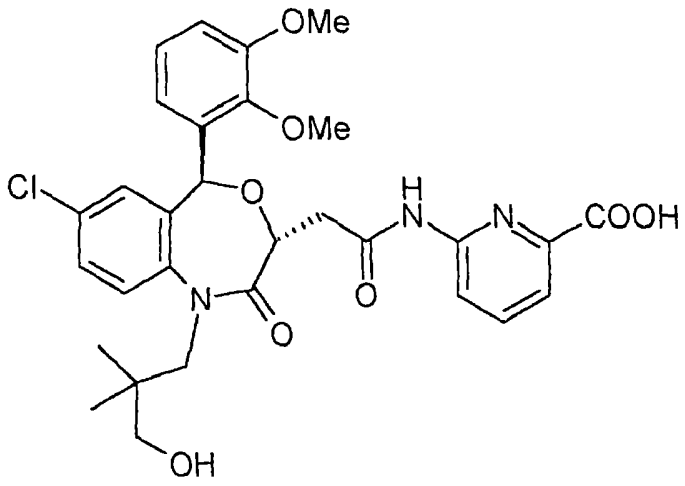
3) Trietylamín (0,20 g, 2,02 mmólov) sa pridá k roztoku (3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octovej kyseliny (1 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), v N,N-dimetylformamide (5 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa ochladila ľadom, v priebehu 10 minút sa v prúde dusíka prikvapkal izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,31 g, 2,30 mmólov) a výsledná zmes sa mieša 30 minút za chladenia ľadom. Pridá sa hydrochlorid etylesteru 5-(3-amino-4-metoxyfenyl)pentánovej kyseliny (0,36 g, 2,11 mmólov), ktorý sa získal v príklade 139 ad 2) a prikvapká sa pyridín (0,24 g, 3,07 mmólov). Teplota sa zvýši na teplotu miestnosti, zmes sa mieša 1 hodinu a k reakčnému roztoku sa pridá voda (50 ml) a 1N kyselina chlorovodíková (4 ml). Výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom (50 ml). Celá organická vrstva sa premyla 5% vodným roztokom hydrogénsíranu sodného, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu [eluent: zmes hexánu s etylacetátom (3:2)]. Získa sa tak etylester 5-[3-[[2-[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]pentánovej kyseliny (1,1 g, 1,47 mmólov, 77 %) ako bezfarebný amorfný prášok, $[\alpha]_D^{22}$ -159,0°

(c = 0,38, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3341 (NH), 1736 a 1682 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,954 (3 H, s), 1,022 (3 H, s), 1,238 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,56 až 1,68 (4 H, m), 2,26 až 2,33 (2 H, m), 2,52 až 2,59 (2 H, m), 2,853 (1 H, dd, J = 5,8, 14,6 Hz), 3,034 (1 H, dd, J = 6,6, 14,6 Hz), 3,544 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,610 (3 H, s), 3,723 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,775 (3 H, s), 3,872 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,890 (3 H, s), 4,109 (2 H,q, J = 7,4 Hz), 4,454 (1 H, dd, J = 5,8, 6,6 Hz), 4,580 (1 H, dd, J = 14,0 Hz), 6,293 (1 H, s), 6,638 (1 H, s), 6,76 až 7,33 (7 H, m) a 8,169 (2 H, brs). Pre $C_{40}H_{49}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 63,78 % C, 6,56 % H, 3,72 % N, nájdené: 63,69 % C, 6,55 % H, 3,61 % N.

4) Zmes etylesteru 5-[3-[[2-[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]pentánovej kyseliny (1 g, 1,33 mmólov), ktorý sa získal v príklade 139 ad 3), 1N vodného roztoku hydroxidu sodného (3 ml) a etanolu (10 ml) sa mieša 30 minút pri 60 °C. Tento roztok sa zriedi vodou (50 ml), okyslí sa a extrahuje sa etylacetátom (100 ml). Získaný roztok sa premyl vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Zvyšok sa vyčistil rekryštalizáciou zo zmesi etanolu s hexánom (1:1). Získa sa tak 5-[3-[[2-[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]pentánová kyselina (0,69 g, 1,01 mmólov, 76 %) ako bezfarebné ihličky, t. t. 136 až 138 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -178,5° (c = 0,25, MeOH). IČ spektrum ν_{max} (KBr) cm^{-1}: 3600 až 2400 (široký pás, COOH, OH a NH), 1705 a 1660 (C=O). ^{1}H-NMR spektrum ($CDCl_3$) δ: 0,652 (3 H, s), 1,051 (3 H, s), 1,61 až 1,68 (4 H, m), 2,32 až 2,36 (2 H, m), 2,54 až 2,58 (2 H, m), 2,858 (1 H, dd, J = 5,8, 15,0 Hz), 3,073 (1 H, dd, J = 6,6, 15,0 Hz), 3,160 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 3,390 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,608 (3 H, s), 3,628 (1 H, d, J = 12,6 Hz), 3,789 (3 H, s), 3,892 (3 H, s), 4,43 až 4,52 (2 H, m), 6,189 (1 H,s), 6,617 (1 H, s), 6,74 až 7,36 (7 H, m) a 8,15 až 8,18 (2 H, m). Pre $C_{36}H_{43}N_2O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 62,47 % C, 6,41 % H, 4,05 % N, nájdené: 62,22 % C, 6,30 % H, 3,75 % N.

Príklad 140

6-[[[(3R,5S)-5-(2,3-Dimetoxyfenyl)-7-chlór-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-pyridínkarboxylová kyselina



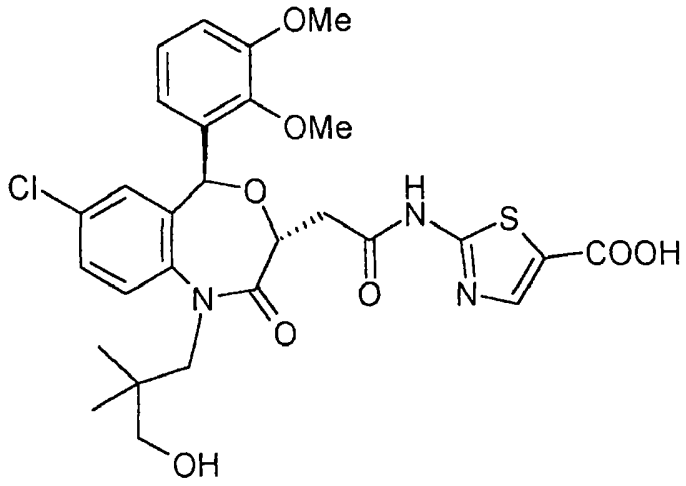
1) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v tetrahydrofuráne (10 ml). K výslednému roztoku sa pridala jedna kvapka N,N-dimetylformamidu. Za chladenia ľadom sa pridal tionylchlorid (0,17 ml, 2,31 mmólov), teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti, zmes sa miešala 3 hodiny, za zníženého tlaku sa zahustila a rozpustila sa v tetrahydrofuráne (9 ml). Etylester 6-amino-2-pyridínkarboxylovej kyseliny (0,32 g, 1,92 mmólov) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a pridá sa trietylamín (0,29 ml, 2,12 mmólov). Roztok chloridu kyseliny, ktorý sa vyrobil vyššie, sa prikvapkal pri teplote miestnosti a takto získaná zmes sa mieša 1,5 hodiny pri rovnakej teplote. K reakčnému roztoku sa pridá voda a etylacetát, vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1). Získa sa tak etylester 6-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-7-chlór-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-pyridín-

karboxylovej kyseliny (0,8 g, výťažok 63,6 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -159,9° (c = 0,40, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, s), 1,03 (3 H, s), 1,43 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,03 (3 H, s), 2,90 (1 H, dd, J = 15,0, 7,0 Hz), 3,55 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,63 (3 H, s), 3,73 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,80 (1 H, d, J= 14,4 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,46 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,45 až 4,53 (1 H, m), 4,59 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,30 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 0,8 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 7,4, 2,2 Hz) a 8,57 (1 H, brs). IČ spektrum (KBr): 3268, 2965, 2940, 1734, 1682, 1578, 1537 a 1456 cm^{-1}. Pre $C_{34}H_{38}N_3O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 60,31 % C, 5,81 % H, 6,21 % N, nájdené: 60,39 % C, 5,78 % H, 6,09 % N.

2) Etylester 6-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-7-chlór-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-pyridínkarboxylovej kyseliny (0,71 g, 1,09 mmólov), ktorý sa získal v príklade 140 ad 1), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (4 ml) a etanole (2 ml), pri teplote miestnosti sa pridal 1N vodný roztok hydroxidu sodného (1 ml) a tento roztok sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote. Výsledný roztok sa zneutralizuje 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa chloroformom. Organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým chloridom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (10% roztok metanolu v chloroforme). Získa sa tak 6-[[[(3R,5S)-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-7-chlór-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-5,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-2-pyridínkarboxylová kyselina (0,18 g, výťažok 27,7 %) ako biele kryštály, t. t. 265,0 až 270,0 °C (rozklad). $[\alpha]_D^{22}$ -125,7° (c = 0,26, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, CD_3OD) δ: 0,82 (3 H, s), 0,90 (3 H, s), 2,90 až 3,10 (2 H, m), 3,17 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,39 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,56 (3 H, s), 3,63 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,86 (3 H, s), 4,26 až 4,40 (2 H, m), 6,14 (1 H, s), 6,46 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,07 (3 H, s), 7,35 (1 H, brs), 7,74 až 7,59 (2 H, m) a 7,77 až 7,85 (2 H, m). IČ spektrum (KBr): 3600 až 2500, 1730 až 1600, 1481 a 1379 cm^{-1}. Pre $C_{30}H_{32}N_3O_8Cl.1,8\ H_2O$ vypočítané: 57,15 % C, 5,69 % H, 6,66 % N, nájdené: 57,10 % C, 5,40 % H, 6,45 % N.

Príklad 141

2-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-5-karboxylová kyselina



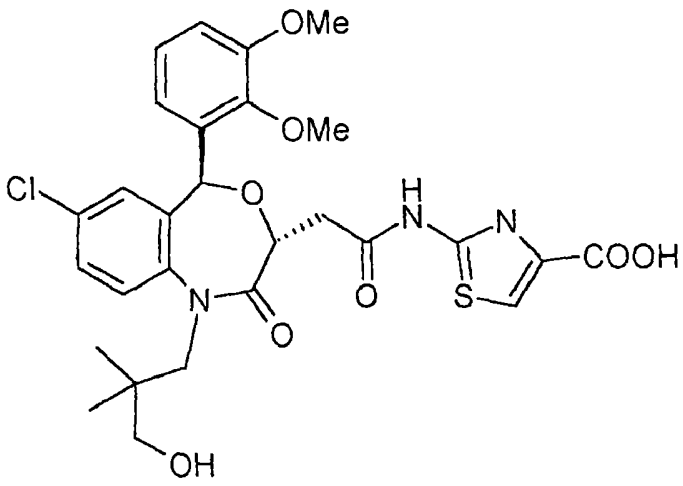
1) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (0,21 ml, 1,96 mmólov) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,21 ml, 1,96 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,28 ml, 2,22 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote. Prikvapká sa roztok etylesteru 2-amino-1,3-tiazol-5-karboxylovej kyseliny v N,N-dimetylformamide (5 ml) a pyridín (0,25 ml, 3,08 mmólov). Zmes sa 2 hodiny mieša pri rovnakej teplote a potom 2 hodiny ešte pri teplote miestnosti. K reakčnému roztoku sa pridá voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a vodným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1). Získa sa tak etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-5-karboxylovej kyseliny (0,81 g, výťažok 62,1 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -77,6° (c = 0,23, metanol). ^{1}H-NMR spektrum

(200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 1,35 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,02 (3 H, s), 3,00 (1 H, dd, J = 14,6, 6,0 Hz), 3,17 (1 H, dd, J = 14,6, 7,0 Hz), 3,56 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,72 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,87 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,33 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,41 až 4,51 (1 H, m), 4,59 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,30 (1 H, s), 6,36 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,93 až 7,01 (1 H, m), 7,15 (1 H, s), 7,16 (1 H, d, J = 4,8 Hz), 7,33 až 7,42 (2 H, m), 8,02 (1 H, brs) a 8,13 (1 H, s). IČ spektrum (KBr) 3000 až 2700, 1734, 1709, 1678, 1481 a 1287 cm^{-1}. Pre $C_{32}H_{36}N_3O_9ClS.0,2\ H_2O$ vypočítané: 56,71 % C, 5,41 % H, 6,20 % N, nájdené: 56,61 % C, 5,35 % H, 6,29 % N.

2) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-5-karboxylovej kyseliny (0,61 g, 0,90 mmólov), ktorý sa získal v príklade 141 ad 1), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (8 ml) a etanole (4 ml) a pri teplote miestnosti sa k nemu pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (3,69 ml). Výsledná zmes sa mieša 2 hodiny pri 40 °C. Po ochladení sa zmes zneutralizovala 1N kyselinou chlorovodíkovou. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti, potom sa pridá voda (3 ml). Zmes sa miešala 1 hodinu. Kryštály sa odfiltrovali, premyli zmesou etylacetátu s hexánom (1:5) a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak 2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-5-karboxylová kyselina (0,48 g, výťažok 87,6 %) ako biele kryštály, t. t. 241,0 až 242,2 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -84,8° (c = 0,20, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,77 (3 H, s), 0,86 (3 H, s), 2,97 až 3,20 (4 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,69 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,28 až 4,43 (2 H, m), 4,56 (1 H, brs), 6,10 (1 H, s), 6,40 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,00 až 7,05 (1 H, m), 7,10 až 7,20 (2 H, m), 7,58 (1 H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 8,8 Hz) a 8,05 (1 H, s). IČ spektrum KBr): 3439, 3300 až 2200, 1703, 1655 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{28}H_{30}N_3O_8SCl$ vypočítané: 54,06 % C, 5,18 % H, 6,75 % N, nájdené: 54,17 % C, 5,10 % H, 6,72 % N.

Príklad 142

2-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-4-karboxylová kyselina



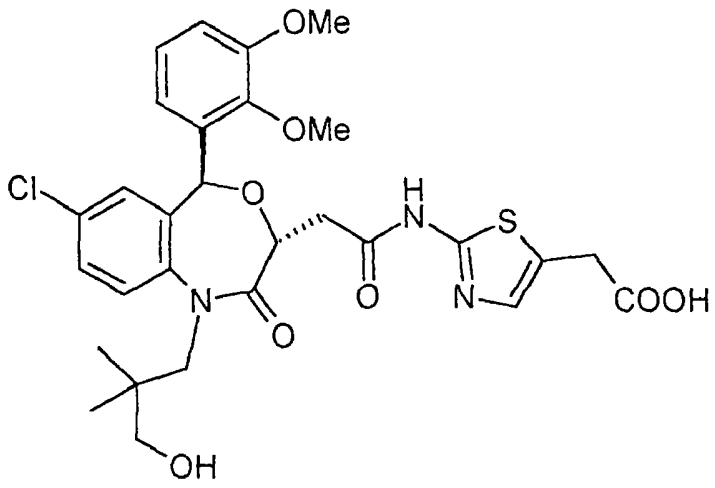
1) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (0,5 g, 0,96 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (2,5 ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,14 ml, 0,98 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,14 ml, 1,11 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote. Prikvapká sa roztok etylesteru 2-amino-1,3-tiazol-4-karboxylovej kyseliny (0,17 g, 0,96 mmólov) v N,N-dimetylformamide (2,5 ml) a potom sa prikvapká pyridín (0,13 ml, 1,53 mmólov). Zmes sa 2 hodiny mieša pri rovnakej teplote a potom ešte 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa k reakčnému roztoku pridá voda a získaná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a vodným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1). Získa sa tak etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-4-karboxylovej kyseliny (84 mg, výťažok 13,0 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -138,7° (c

= 0,14, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,94 (3 H, s), 1,01 (3 H, s), 1,39 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,03 (3 H, s), 2,98 (1 H, dd, J = 15,4, 5,8 Hz), 3,16 (1 H, dd, J = 15,4, 6,8 Hz), 3,55 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,72 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,89 (3 H,s), 4,30 až 4,50 (3 H, m), 4,59 (1 H,d, J = 14,2 Hz), 6,29 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,90 až 7,01 (1 H, m), 7,10 až 7,21 (2 H, m), 7,30 až 7,40 (2 H, m) a 7,81 (1 H, s). IČ spektrum (KBr) 3300 až 2600,1732, 1682, 1549 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{32}H_{36}N_3O_9ClS.0,2\ H_2O$ vypočítané: 56,71 % C, 5,41 % H, 6,20 % N, nájdené: 56,64 % C, 5,48 % H, 6,21 % N.

2) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-4-karboxylovej kyseliny (0,16 g, 0,24 mmólov), ktorý sa získal v príklade 142 ad 1), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (2 ml) a etanole (1 ml) a pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (0,47 ml) a zmes sa mieša 3 hodiny pri 45 °C. Po ochladení sa zmes zneutralizovala 1N kyselinou chlorovodíkovou, potom sa pridala voda (1 ml). Zmes sa miešala 1 hodinu. Kryštály sa odfiltrovali, premyli zmesou etylacetátu s hexánom (1:2) a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak 2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-4-karboxylová kyselina (0,11 g, výťažok 79,3 %) ako biele kryštály, t. t. 277,3 až 277,9 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -155,8° (c = 0,10, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,76 (3 H, s), 0,85 (3 H, s), 2,90 až 3,01 (2 H, m), 3,03 až 3,20 (2 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,68 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,32 (1 H, d, J= 14,8 Hz), 4,39 (1 H, t, J = 7,2 Hz), 4,56 (1 H, brs), 6,10 (1 H, s), 6,40 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,00 až 7,01 (1 H, m), 7,13 až 7,20 (2 H, m), 7,57 (1 H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,75 (1 H, d, J = 8,8 Hz) a 7,96 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3600 až 2200, 1680, 1549 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{28}H_{30}N_3O_8ClS.0,2\ H_2O$ vypočítané: 55,34 % C, 5,04 % H, 6,91 % N, nájdené: 55,72 % C, 4,94 % H, 6,54 % N.

Príklad 143

[2-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-5-yl]octová kyselina



1) Chlorid monoetyljantárovej kyseliny (10 g, 60,76 mmólov) a 2,6-lutidín (7,08 ml, 60,76 mmólov) sa rozpustili v tetrahydrofuráne (200 ml). Atmosféra vzduchu sa zamenila za dusíkovú. Pridalo sa 750 mg 10% paládia na uhlí a zaviedol sa vodík (4,0 kg/cm^2). Zmes sa mieša 3 dni pri teplote miestnosti. Katalyzátor a nerozpustené látky sa odfiltrovali a za zníženého tlaku sa zahustili. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 4:1). Získa sa tak etylester 4-oxobutánovej kyseliny (2,84 mmólov, výťažok 35,9 %) ako bezfarebný olej. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,27 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,58 až 2,70 (2 H, m), 2,75 až 2,86 (2 H, m), 2,45 (2 H, q, J = 7,4 Hz) a 9,82 (1 H, t, J = 0,6 Hz). IČ spektrum (KBr): 2984, 1734 a 1182 cm^{-1}. Pre $C_6H_{10}O_3.0,2\ H_2O$ vypočítané: 53,88 % C, 7,84 % N, nájdené: 53,69 % C, 7,54 % N.

2) Etylester 4-oxobutánovej kyseliny (2,6 g, 19,98 mmólov), ktorý sa získal v príklade 143 ad 1), sa rozpustil v dioxáne (20 ml) a pri teplote miestnosti sa prikvapkal roztok brómu (1,02 ml. 19,98 mmólov) v dioxáne (20 ml) a dietyléter (20 ml). Po 15-minútovom miešaní sa pridá voda a dietyléter. Vrstvy sa oddelia a

organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Získa sa tak svetlohnedý olej (3,7 g). Potom sa tento olej a tiomočovina (1,35 g, 17,70 mmólov) rozpustia v etanole (30 ml). Roztok sa mieša 1 hodinu pri 80 °C, za zníženého tlaku sa zahustí, pridá sa voda a dietyléter a vrstvy sa rozdelia. K vodnej vrstve sa pridal 25% vodný roztok amoniaku a výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a k tomuto roztoku sa prikvapkal roztok 4N kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (5 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa kryštály odfiltrovali a za zníženého tlaku sa vysušili. Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 2-(2-amino-1,3-tiazol-5-yl)octovej kyseliny [3,22 g, výťažok 72,4 % (2 stupne)] ako svetložlté kryštály, t. t. 129,4 až 130,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,21 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 3,84 (2 H, s), 4,12 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,16 (1 H, s) a 9,30 (2 H, brs). IČ spektrum (KBr): 3400 až 2200, 1717, 1622 a 1190 cm^{-1}. Pre $C_7H_{11}N_2O_2SCl.0,1\ H_2O$ vypočítané: 37,45 % C, 5,03 % H, 12,48 % N, nájdené: 37,35 % C, 5,18 % H, 12,57 % N.

3) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,5 g, 2,89 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (15 ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,41 ml, 2,94 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,43 ml, 3,32 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote. Prikvapká sa hydrochlorid etylesteru 2-(2-amino-1,3-tiazol-5-yl)octovej kyseliny (0,64 g, 2,89 mmólov), ktorý sa získal v príklade 143 ad 2), a pyridín (0,37 ml, 4,62 mmólov). Zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote a 13 hodín pri teplote miestnosti. K reakčnému roztoku sa pridala voda a potom sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným, za zníženého tlaku sa zahustila a výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne

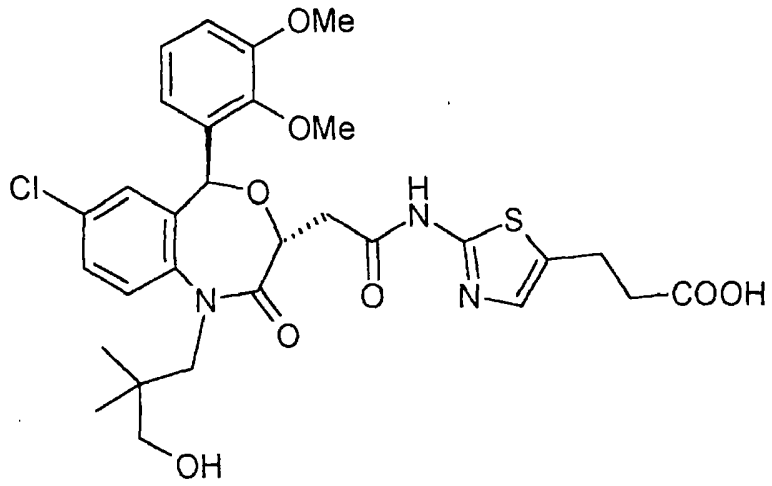
silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:2). Získa sa tak etylester [2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-5-yl]-octovej kyseliny (1,77 g, výťažok 89,2 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -105,4° (c = 0,20, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, s), 1,01 (3 H,s), 1,26 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,02 (3 H, s), 2,96 (1 H, dd, J = 15,0, 5,8 Hz), 3,18 (1 H, dd, J = 15,0, 7,4 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,61 (3 H, s), 3,72 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,76 (2 H, s), 3,87 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,88 (3 H, s), 4,17 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,46 až 4,54 (1 H, m), 4,58 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,29 (1 H, s), 6,64 (1 H, brs), 6,93 až 7,01 (1 H, m), 7,10 až 7,20 (2 H, m) a 7,27 až 7,40 (3 H, m). IČ spektrum (KBr): 2967, 1736, 1678 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{33}H_{38}N_3O_9SCl.0,2\ H_2O$ vypočítané: 57,29 % C, 5,59 % H, 6,07 % N, nájdené: 57,28 % C, 5,77 % H, 6,02 % N.

4) Etylester [2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-5-yl]octovej kyseliny (1,5 g, 2,18 mmólov), ktorý sa získal v príklade 143 ad 3), sa rozpustil v etanole (30 ml). K tomuto roztoku sa pri teplote miestnosti pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (3,3 ml). Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti, potom sa pridá 1N kyselina chlorovodíková, aby sa zmes okyslila a výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom a tetrahydrofuránom. Organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa potom vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Surové kryštály sa suspendovali v etanole (25 ml) a vode (10 ml), pridal sa 1N vodný roztok hydroxidu sodného (2,5 ml). Potom sa na okyslenie zmesi pridala 1N kyselina chlorovodíková a zmes sa mieša 13 hodín pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrovali, premyli 50% vodným etanolickým roztokom a za zníženého tlaku sa vysušili. Získa sa tak [2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]-amino]-1,3-tiazol-5-yl]octová kyselina (1,13 g, výťažok 83,9 %) ako biele kryštály, t. t. 239 až 241 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -112,3° (c = 0,07, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,75 (3 H, s), 0,85 (3 H, s), 2,89 až 3,00 (2 H, m), 3,01 až 3,21 (2 H, m), 3,68 (1

H, d, J = 13,8 Hz), 3,77 (2 H,s), 3,84 (3 H, s), 4,31 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 4,36 (1 H, t, J = 6,6 Hz), 4,54 (1 H, brs), 6,09 (1 H, s), 6,39 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,00 až 7,20 (3 H, m), 7,23 (1 H,s), 7,56 (1 H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz) a 7,75 (1 H, d, J = 8,8 Hz). IČ spektrum (KBr): 3465, 3400 až 2500, 1655, 1481, 1292 a 1069 cm^{-1}. Pre $C_{29}H_{32}N_3O_8SCl.0,2\ H_2O$ vypočítané: 56,03 % C, 5,25 % H, 6,76 % N, nájdené: 55,85 %C, 5,54 % H, 6,67 % N.

Príklad 144

3-[2-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-5-yl]propiónová kyselina



1) Chlorid monoetylglutárovej kyseliny (10 g, 55,99 mmólov) a 2,6-lutidín (6,52 ml, 55,99 mmólov) sa rozpustia v tetrahydrofuráne (200 ml) a atmosféra vzduchu sa zamení na dusíkovú. Pridá sa 10% paládium na uhlí (1,0 g) a zavedie sa vodík (4,0 kg/cm_2). Zmes sa mieša 10 hodín pri 35 °C. Katalyzátor a nerozpustené látky sa odfiltrovali a zmes sa za zníženého tlaku zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 5:1). Získa sa tak etylester 5-oxopentánovej kyseliny (4,8 g, výťažok 59,5 %) ako bezfarebný olej. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,26 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,96 (2 H, m), 2,37 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,54 (2 H, dd, J = 7,2, 1,5 Hz), 4,14 (2 H, q, J = 7,2 Hz) a 9,78 (1 H, t, J = 1,5 Hz). IČ spektrum KBr): 2984, 1732 a 1163 cm^{-1}.

2) Etylester 5-oxopentánovej kyseliny (3,0 g, 20,81 mmólov), ktorý sa získal v príklade 144 ad 1), sa rozpustil v dioxáne (20 ml). Pri teplote miestnosti sa prikvapkal roztok brómu (1,07 ml, 20,81 mmólov) v dioxáne (20 ml) a dietyléteri (20 ml). Zmes sa mieša 15 minút, pridá sa voda a dietyléter a vrstvy sa oddelia. Organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Získa sa tak svetlohnedý olej (4,5 g). Potom sa tento olej a tiomočovina (1,53 g, 20,17 mmólov) rozpustia v etanole (40 ml). Získaný roztok sa mieša 1 hodinu pri 80 °C. Za zníženého tlaku sa zahustí, pridá sa voda a dietyléter a vrstvy sa oddelia. K vodnej vrstve sa pridá 25% vodný roztok amoniaku a získaná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Potom sa organická vrstva vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa rozpustil v etylacetáte a k tomuto roztoku sa prikvapkal roztok 4N kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (5 ml). Zahustením za zníženého tlaku sa získa hydrochlorid etylesteru 3-(2-amino-1,3-tiazol-5-yl)propiónovej kyseliny [4,11 g, výťažok 83,4 % (2 stupne)] ako svetložltý olej. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,27 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,61 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 2,93 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 4,16 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 6,83 (1 H,s) a 9,07 (2 H, brs). IČ spektrum KBr): 3700 až 2300, 1728, 1628 a 1568 cm^{-1}.

3) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,5 g, 2,89 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (15 ml) pod argónovou atmosférou. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,41 ml, 2,94 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,43 ml, 3,32 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote. Pridá sa hydrochlorid etylesteru 3-(2-amino-1,3-tiazol-5-yl)propiónovej kyseliny (0,68 g, 2,89 mmólov), ktorý sa získal v príklade 144 ad 2), a prikvapká sa pyridín (0,37 ml, 4,62 mmólov). Zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote a potom 3 hodiny pri teplote miestnosti. K reakčnému roztoku sa pridala voda a výsledná zmes sa extrahovala etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým

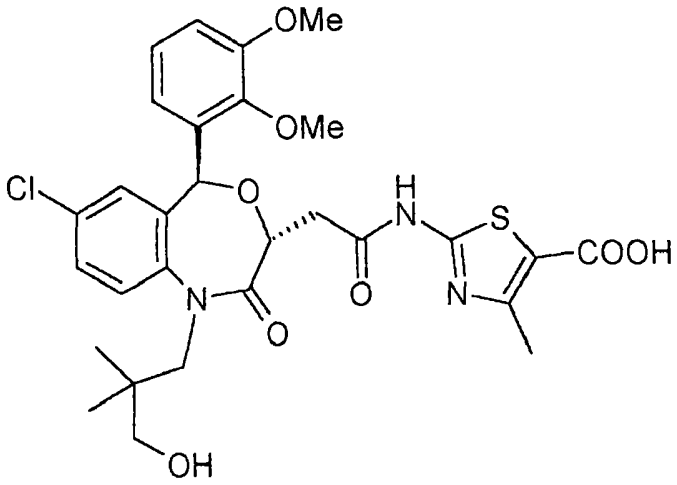
síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:2). Získa sa tak etylester 3-[2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxy-fenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-acetyl]amino]-1,3-tiazol-5-yl]propiónovej kyseliny (1,65 g, výťažok 81,5 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -102,0° (c = 0,15, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 1,24 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,02 (3 H, s), 2,62 (2 H, t, J= 8,2 Hz), 2,85 až 3,22 (4 H, m), 3,54 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,61 (3 H,s), 3,72 (1 H, d, J= 11,4 Hz), 3,86 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,88 (3 H, s), 4,13 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,48 (1 H, t, J = 7,0 Hz), 4,58 (1 H, d, J= 14,2 Hz), 6,28(1 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,90 až 7,01 (1 H, m), 7,10 až 7,21 (3 H, m) a 7,32 až 7,40 (2 H, m). IČ spektrum (KBr): 2965, 1734, 1676 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{34}H_{40}N_3O_9SCl$ vypočítané: 58,15 % C, 5,74 % H, 5,98 % N, nájdené: 57,89 % C, 5,96 % H, 5,94 % N.

4) Etylester 3-[2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-5-yl]propiónovej kyseliny (1,0 g, 1,42 mmólov), ktorý sa získal v príklade 144 ad 3), sa rozpustil v etanole (20 ml). Pridal sa 1N vodný roztok hydroxidu sodného (4,3 ml). Zmes sa mieša 7 hodín pri teplote miestnosti. pH zmesi sa upraví 1N kyselinou chlorovodíkovou na kyslé a získaná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrovali a premyli 50% vodným etanolickým roztokom. Vysušenie za zníženého tlaku poskytlo 3-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benz-oxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1,3-tiazol-5-yl]propiónovú kyselinu (0,71 g, výťažok 78,3 %) ako biele kryštály, t. t. 203,0 až 205,0 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -117,9° (c = 0,12, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,75 (3 H, s), 0,85 (3 H, s), 2,55 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,80 až 3,00 (4 H, m), 3,01 až 3,20 (2 H, m), 3,51 (3 H, s), 3,68 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,83 (3 H, s), 4,26 až 4,40 (2 H, m), 4,54 (1 H, brs), 6,09 (1 H, s), 6,39 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,00 až 7,06 (1 H, m), 7,07 až 7,23 (3 H, m), 7,56 (1 H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz) a 7,76 (1 H, d, J = 8,8 Hz). IČ spektrum (KBr): 3528, 3400 až 2300, 1716, 1661, 1564 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{30}H_{34}N_3O_8SCl.H_2O$

vypočítané: 55,42 % C, 5,58 % H, 6,46 % N, nájdené: 55,05 % C, 5,47 % H, 6,16 % N.

Príklad 145

2-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metyl-1,3-tiazol-5-karboxylová kyselina



1) *terc*-Butylester acetoctovej kyseliny (10 g, 63,74 mmólov) sa rozpustil v acetonitrile pod argónovou atmosférou a za chladenia ľadom sa pridá bromid meďný (18,5 g, 82,86 mmólov) a [hydroxy(tozyloxy)jód]benzén (25 g, 63,74 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote, pridá sa voda (200 ml) a zmes sa mieša ďalej 30 minút. Zmes sa extrahuje dichlórmetánom a organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom horečnatým, za zníženého tlaku sa zahustila a výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 20:1). Získa sa tak žltý olej (4,88 g). Časť výsledného oleja (1,66 g, 7,00 mmólov) sa rozpustila v etanole (15 ml), pridá sa tiomočovina (0,53 g, 7,00 mmólov) a hydrogénuhličitan sodný (1,18 g, 14,00 mmólov) a zmes sa mieša 1,5 hodiny za zahrievania pod spätným chladičom. Po ochladení sa pridá voda a etylacetát, vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyla vodným

nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným, za zníženého tlaku zahustila a výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1). Surové kryštály sa premyli zmesou hexánu s dietyléterom (4:1). Získa sa tak *terc*-butylester 2-amino-4-metyl-1,3-tiazol-5-karboxylovej kyseliny [0,64 g, výťažok 14 % (2 stupne)] ako svetložlté kryštály, t. t. 167,0 až 170,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,53 (9 H, s) a 2,49 (3 H, s). IČ spektrum (KBr): 3600 až 2600, 1682 a 1507 cm^{-1}.

2) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov). ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (10 ml) pod argónovou atmosférou. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,27 ml, 1,96 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,29 ml, 2,21 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote. Prikvapká sa roztok *terc*-butylesteru 2-amino-4-metyl-1,3-tiazol-5-karboxylovej kyseliny (0,41 g, 1,92 mmólov), ktorý sa získal v príklade 145 ad 1), a pyridínu (0,25 ml, 3,08 mmólov) v N,N-dimetylformamide (3 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri rovnakej teplote a 3 hodiny pri teplote miestnosti. K reakčnému roztoku sa pridala voda a zmes sa extrahovala etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným, za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 3:2) a výsledné surové kryštály sa premyli zmesou hexánu s etylacetátom (6:1). Vysušenie za zníženého tlaku poskytlo *terc*-butylester 2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metyl-1,3-tiazol-5-karboxylovej kyseliny (0,5 g, výťažok 36,3 %) ako biele kryštály, t. t. 211,4 až 213,0 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -171,4° (c = 0,10, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 1,54 (9 H, m), 2,02 (3 H, s), 2,61 (3 H, s), 2,95 (1 H, dd, J = 14,7, 6,0 Hz), 3,09 (1 H, dd, J = 14,7, 6,0 Hz), 3,54 (1 H,d, J= 14,1 Hz), 3,62 (3 H,s), 3,73 (1 H, d, J= 11,1 Hz), 3,86 (1 H,d, J = 11,1 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,43 (1 H,

t, J = 6,0 Hz), 4,59 (1 H, d, J = 14,1 Hz), 6,30 (1 H, s), 6,66 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 6,95 až 7,02 (1 H, m), 7,13 až 7,21 (2 H, m), 7,32 (1 H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz) a 9,63 (1 H, brs). IČ spektrum (KBr): 2973, 1736, 1682, 1481 a 1283 cm^{-1}. Pre $C_{36}H_{42}N_3O_9SCl$ vypočítané: 58,69 % C, 5,91 % H, 5,87 % N, nájdené: 58,44 % C, 5,76 % H, 5,74 % N.

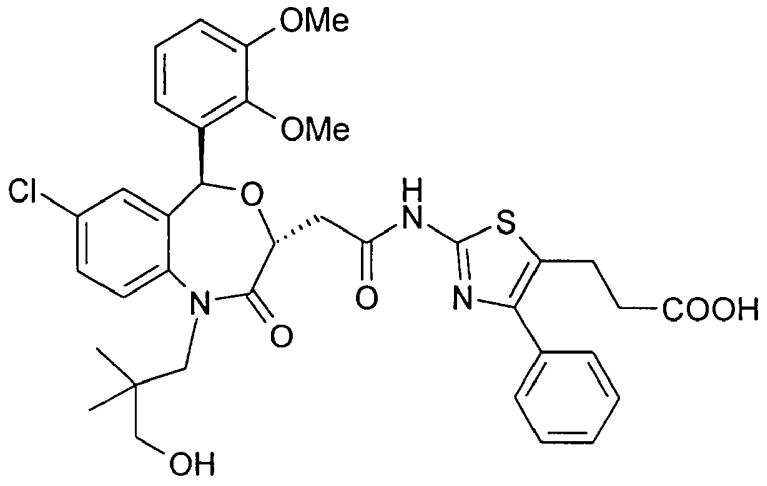
3) Trifluóroctová kyselina (4 ml) sa prikvapkala za chladenia ľadom k *terc*-butylesteru 2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metyl-1,3-tiazol-5-karboxylovej kyseliny (0,4 g, 0,56 mmólov), ktorý sa získal v príklade 145 ad 2). Zmes sa miešala 1,5 hodiny za chladenia ľadom, potom sa teplota zvýšila na teplotu miestnosti a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Získaná zmes sa za zníženého tlaku zahustila, pridal sa etylacetát a voda, vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa rekryštalizovali zo zmesi etylacetátu s hexánom. Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metyl-1,3-tiazol-5-karboxylová kyselina (337 mg, výťažok 91,4 %) ako biele kryštály, t. t. 195,0 až 197,0 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -87,3° (c = 0,15, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,95 (3 H, s), 1,03 (3 H,s), 2,03 (3 H, s), 2,65 (3 H, s), 2,97 až 3,15 (1 H, m), 3,32 (1 H, dd, J = 16,4, 7,8 Hz), 3,53 až 3,65 (4 H, m), 3,74 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,81 až 3,91 (4 H, m), 4,51 až 4,60 (2 H, m), 6,30 (1 H, s), 6,66 (1 H,s), 6,95 až 7,02 (1 H, m), 7,14 až 7,18 (2 H, m) a 7,37 (2 H, s). IČ spektrum (KBr): 3300 až 2200, 1738, 1682, 1481 a 1283 cm^{-1}. Pre $C_{31}H_{34}N_3O_9SCl$ vypočítané:56,40 % C, 5,19 % H, 6,37 % N, nájdené: 56,52 % C, 5,38 % H, 6,38 % N.

4) 2-[[[(3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metyl-1,3-tiazol-5-karboxylová kyselina (337 mg, 0,51 mmólov), ktorá sa získala v príklade 145 ad 3), sa rozpustila v metanole (10 ml) a pridal sa uhličitan draselný (212 mg,

1,531 mmólov). Zmes sa miešala 5 hodín pri teplote miestnosti a potom sa na okyslenie zmesi pridá 1N kyselina chlorovodíková. Získaná zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti, kryštály sa odfitrovali a premyli 50% vodným roztokom metanolu. Vysušenie za zníženého tlaku poskytlo 2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metyl-1,3-tiazol-5-karboxylovú kyselinu (306 mg, výťažok 97,0 %) ako biele kryštály, t. t, 251,0 až 252,0 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -90,1° (c = 0,13, MeOH). ^{1}H-NMR spektrum (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,75 (3 H, s), 0,85 (3 H, s), 2,52 (3 H, s), 2,94 až 2,99 (2 H, m), 3,07 (1 H,d, J= 10,8 Hz), 3,19 (1 H, d, J = 10,8 Hz), 3,51 (3 H, m), 3,69 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,31 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 4,37 (1 H, t, J = 6,6 Hz), 4,55 (1 H, brs), 6,10 (1 H, s), 6,39 (1 H, d, J = 2,7 Hz) a 7,75 (1 H,d, J= 9,0 Hz). IČ spektrum (KBr): 3443, 3400 až 2300, 1703, 1651, 1483 a 1279 cm^{-1}. Pre $C_{29}H_{32}N_3O_8SCl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 55,54 % C, 5,30 % H, 6,70 % N, nájdené: 55,34 % C, 5,39 % H, 6,48 % N.

Príklad 146

3-[2-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fenyl-1,3-tiazol-5-yl]pro-piónová kyselina



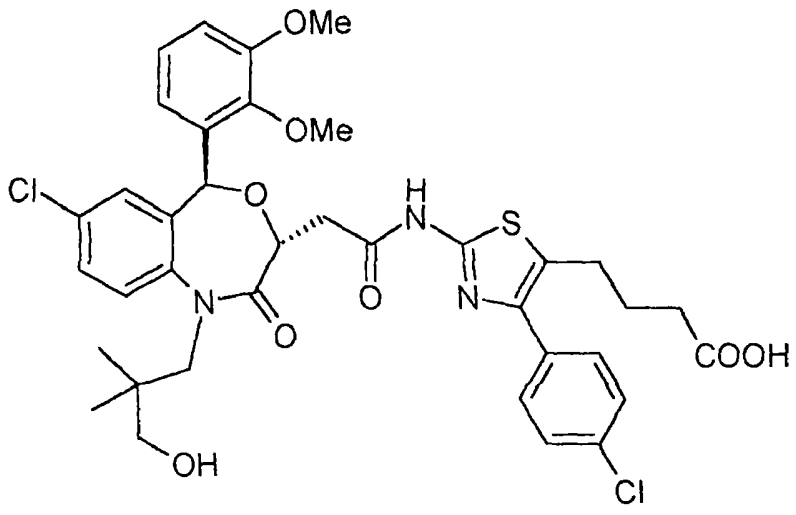
1) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (10 ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,27 ml, 1,96 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,29 ml, 2,21 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote. Pridá sa metylester 2-amino-4-fenyl-1,3-tiazol-5-propiónovej kyseliny (0,5 g, 1,92 mmólov) a prikvapká sa pyridín (0,25 ml, 3,08 mmólov). Zmes sa mieša pri rovnakej teplote, k reakčnému roztoku sa pridala voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Získaná organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným, za zníženého tlaku sa zahustila a výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:2). Získa sa tak metylester 3-[2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fenyl-1,3-tiazol-5-yl]propiónovej kyseliny (0,34 g, výťažok 52,9 %) ako žltý amorfný prášok, t. t. 167,5 až 168,5 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -103,3° (c = 0,16 metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,94 (3 H, s), 1,01 (3 H, s), 2,02 (3 H, s), 2,55 až 2,70 (3 H, m), 2,94 (1 H, dd, J = 15,0, 7,4 Hz), 3,21 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 3,53 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,66 (3 H, s), 3,71 (1 H,d, J = 11,0 Hz), 3,85 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,38 (1 H, dd, J = 7,4, 5,8 Hz), 4,56 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,25 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 6,90 až 7,03 (1 H, m), 7,18 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 7,20 (1 H, s), 7,27 až 7,50 (5 H, m), 7,56 (2 H, dd, J = 8,6, 1,4 Hz) a 9,99 (1 H, brs). IČ spektrum (KBr): 3179, 2953, 1738, 1682, 1557, 1481 a 1279 cm^{-1}. Pre $C_{39}H_{42}N_3O_9SCl$ vypočítané: 61,29 % C, 5,54 % H, 5,50 % N, nájdené: 61,07 % C, 5,45 % H, 5,73 % N.

2) Metylester 3-[2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fenyl-1,3-tiazol-5-yl]propiónovej kyseliny (0,7 g, 0,92 mmólov), ktorý sa získal v príklade 146 ad 1), sa rozpustil v etanole (20 ml) a tetrahydrofuráne (10 ml) a pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1,37 ml). Zmes

sa mieša 4 hodiny pri teplote miestnosti a 6 hodín pri 50 °C. Potom sa zmes ochladí, na okyslenie sa pridá 1N kyselina chlorovodíková. Zmes sa za zníženého tlaku zahustila a zvyšok sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:2). Získa sa tak 3-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fenyl-1,3-tiazol-5-yl]propiónová kyselina (0,34 g, výťažok 52,9 %) ako svetlá pena, $[\alpha]_D^{22}$ -102,5° (c = 0,14, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,64 (3 H, s), 1,03 (3 H, s), 2,02 (3 H, s), 2,57 až 2,70 (2 H, m), 2,85 (1 H, dd, J = 15,8, 5,2 Hz), 3,09 až 3,29 (3 H, m), 3,38 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,58 až 3,70 (5 H, m), 3,89 (3 H, s), 4,40 až 4,59 (2 H, m), 6,19 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 6,92 až 7,08 (1 H, m), 7,10 až 7,21 (2 H, m) a 7,26 až 7,50 (7 H, m). IČ spektrum (KBr): 3700 až 2300, 1661, 1559, 1481 a 1281 cm^{-1}. Pre $C_{36}H_{38}N_3O_8SCl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 60,29 % C, 5,48 % H, 5,86 % N, nájdené: 60,51 % C, 5,77 % H, 5,76 % N.

Príklad 147

4-[2-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-(4-chlórfenyl)-1,3-tiazol-5-yl]butánová kyselina



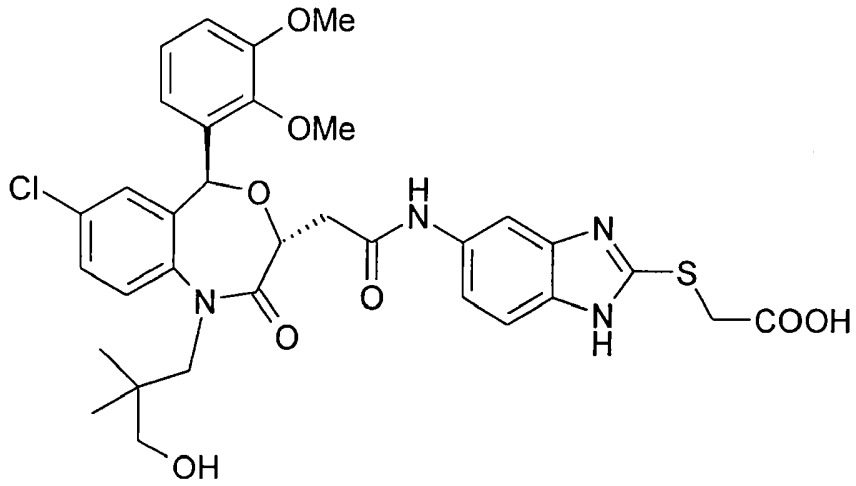
1) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (10 ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,27 ml, 1,96 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,29 ml, 2,21 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote. Pridá sa etylester 4-[2-amino-4-(4-chlórfenyl)-1,3-tiazol-5-yl]butánovej kyseliny (0,78 g, 1,92 mmólov) a prikvapká sa pyridín (0,25 g, 3,08 mmólov). Zmes sa mieša pri rovnakej teplote, k reakčnému roztoku sa pridala voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným, za zníženého tlaku sa zahustila a výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1). Získa sa tak etylester 4-[2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-(4-chlórfenyl)-1,3-tiazol-5-yl]butánovej kyseliny (0,48 g, výťažok 30,2 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -111,7° (c = 0,15 metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 1,21 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,98 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,02 (3 H, s), 2,33 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,70 až 3,06 (4 H, m), 3,54 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,72 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,86 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,08 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,36 až 4,45 (1 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,29 (1 H, s), 6,66 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,95 až 7,02 (1 H, m), 7,12 až 7,24 (2 H, m), 7,30 až 7,41 (4 H, m), 7,51 (2 H, d, J = 8,4 Hz) a 9,68 (1 H, brs). IČ spektrum (KBr): 2973, 1732, 1680, 1553, 1481, 1281 a 1248 cm^{-1}. Pre $C_{41}H_{45}N_3O_9SCl_2$ vypočítané: 59,56 % C, 5,49 % H, 5,08 % N, nájdené: 59,33 % C, 5,46 % H, 5,25 % N.

2) Etylester 4-[2-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-(4-chlórfenyl)-1,3-tiazol-5-yl]butánovej kyseliny (0,4 g, 0,48 mmólov), ktorý sa získal v príklade 147 ad 1), sa rozpustil v etanole (9 ml) a pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (0,73 ml). Zmes sa mieša 22 hodín pri teplote

miestnosti a 7 hodín pri 50 °C. Na okyslenie zmesi sa pridala 1N kyselina chlorovodíková, pridala sa voda a zmes sa mieša 1 hodinu. Kryštály sa odfiltrovali a vysušili za zníženého tlaku. Získa sa tak 4-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benz-oxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-(4-chlórfenyl)-1,3-tiazol-5-yl]butánová kyselina (0,3 g, výťažok 54,6 %) ako biele kryštály, $[\alpha]_D^{22}$ -97,9° (c = 0,06, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,76 (3 H, s), 0,86 (3 H, s), 1,75 až 1,90 (2 H, m), 2,29 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 2,80 až 3,00 (4 H, m), 3,01 až 3,21 (2 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,69 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,25 až 4,42 (2 H, m), 4,56 (1 H, brs), 6,10 (1 H, s), 6,40 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 až 7,23 (3 H, m), 7,45 až 7,70 (5 H, m) a 7,76 (1 H,d, J = 9,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 3700 až 2300, 1659, 1553, 1481 a 1281 cm^{-1}. Pre $C_{37}H_{39}N_3O_8Cl_2$.H2O vypočítané: 57,36% C, 5,33 % H, 5,42 % N, nájdené: 57,32 % C, 5,35 % H, 5,17 % N.

Príklad 148

2-[[5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1H-benzimidazol-2-yl]sulfanyl]octová kyselina



1) 2-Merkaptobenzimidazol (5 g, 25,62 mmólov) sa rozpustil v N,N-dimetyl-formamide (85 ml). K tomuto roztoku sa pridá uhličitan draselný (3,65 g, 26,38

mmólov) a etylester brómoctovej kyseliny (2,9 ml, 26,13 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Získaná zmes sa zneutralizuje pridaním 6N kyseliny chlorovodíkovej za chladenia ľadom, pridá sa voda a etylacetát, vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1) a za zníženého tlaku sa vysušil. Získa sa tak etylester 2-[(5-nitro-1H-benzimidazol-2-yl)sulfanyl)octovej kyseliny (4,21 g, výťažok 58,4 %) ako biele kryštály, t.t. 113,5 až 114,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,37 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,07 (2 H, s), 4,34 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,08 (1 H, dd, J = 9,2, 2,2 Hz) a 8,34 (1 H, brs). IČ spektrum (KBr): 3460 až 3200, 1732, 1520 a 1339 cm^{-1}. Pre $C_{11}H_{11}N_3O_4S$ vypočítané: 46,97 % C, 3,94 % H, 14,94 % N, nájdené: 47,04 % C, 3,64 % H, 14,65 % N.

2) Etylester 2-[(5-nitro-1H-benzimidazol-2-yl)sulfanyl]octovej kyseliny (1,5 g, 5,33 mmólov), ktorý sa získal v príklade 148 ad 1), sa rozpustil v octovej kyseline (5 ml) a k zmesi sa pridá zinok (4,17 g, 63,79 mmólov). Zmes sa mieša 2 hodiny pri 50 °C. Reakčný roztok sa zahustí, výsledný zvyšok sa zriedi etylacetátom a premyje sa vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Tento roztok sa vysušil bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustil. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (etylacetát). Etylacetát sa pridal k výsledným kryštálom (0,94 g), pridá sa 4N kyselina chlorovodíková v etylacetáte (0,93 ml) a získaná zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrujú a premyjú sa etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku poskytlo hydrochlorid etylesteru 2-[(5-amino-1H-benzimidazol-2-yl)sulfanyl]octovej kyseliny (výťažok 50,1 %) ako šedobiele kryštály, t. t. 114,1 až 114,2 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,17 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,13 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,26 (2 H,s), 7,14 (1 H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,48 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 7,54 (1 H, d, J = 8,4 Hz). IČ spektrum (KBr): 3400 až 2500, 1726 a 1404 cm^{-1}. Pre

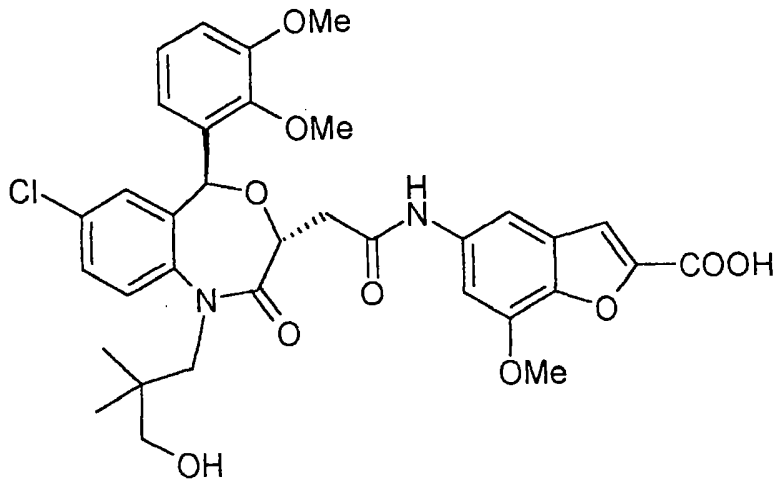
$C_{11}H_{14}N_3O_2SCl.H_2O$ vypočítané: 45,07 % C, 5,02 % H, 14,33 % N, nájdené: 45,01 % C, 4,92 % H, 14,21 % N.

3) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v tetrahydrofuráne (10 ml) a k získanému roztoku sa pridala jedna kvapka N,N-dimetylformamidu. Pri teplote miestnosti sa pridal tionylchlorid (0,21 ml, 2,89 mmólov), zmes sa mieša 1,5 hodiny, za zníženého tlaku sa zahustí a rozpustí sa v tetrahydrofuráne (5 ml). Hydrochlorid etylesteru 2-[(5-amino-1H-benzimidazol-2-yl)sulfanyl]octovej kyseliny (0,55 g, 1,92 mmólov), ktorý sa získal v príklade 148 ad 2), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml) a k roztoku sa pridá trietylamín (0,67 ml, 4,81 mmólov). Vyššie pripravený roztok chloridu kyseliny sa prikvapkal pri teplote miestnosti a zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote. K reakčném roztoku sa pridá voda a etylacetát a organická vrstva sa premyli vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:5) a za zníženého tlaku sa vysušil. Získa sa tak etylester 2-[[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1H-benzimidazol-2-yl]-sulfanyl]octovej kyseliny (964 mg, výťažok 66,5 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -86,0° (c = 0,49, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, s), 1,00 (3 H, s), 1,31 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,98 (3 H, s), 2,86 (1 H, dd, J = 14,4, 5,8 Hz), 3,13 (1 H, dd, J = 14,4, 7,8 Hz), 3,52 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,61 (3 H, s), 3,74 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,83 až 3,96 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 4,09 (1 H, d, J = 16,2 Hz), 4,27 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,50 až 4,56 (1 H, m), 4,59 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,31 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 6,80 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,97 (1 H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,08 až 7,45 (6 H, m), 7,94 (1 H, s), 8,42 (1 H, s) a 10,64 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3400 až 3100, 1736, 1661 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{37}H_{41}N_4O_9ClS.H_2O$ vypočítané: 57,62 % C, 5,62 % H, 7,26 % N, nájdené: 57,90 % C, 5,62 % H, 6,98 % N.

4) Etylester 2-[[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1H-benzimidazol-2-yl]sulfanyl]octovej kyseliny (0,5 g, 0,66 mmólov), ktorý sa získal v príklade 148 ad 3), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a etanole (1,5 ml), pridal sa 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1,33 ml) pri teplote miestnosti a zmes sa mieša 1,5 hodiny pri rovnakej teplote. Zmes sa zneutralizovala 1N kyselinou chlorovodíkovou a za zníženého tlaku sa zahustila. K nej sa pridá etylacetát a voda a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi tetrahydrofuránu s etylacetátom a za zníženého tlaku sa vysušil. Získa sa tak 2-[[5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1H-benzimidazol-2-yl]sulfanyl]octová kyselina (356 g, výťažok 78,5 %) ako biele kryštály, t. t. 187,9 až 188,9 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -89,2° (c = 0,44, MeOH). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,77 (3 H, s), 0,86 (3 H, s), 2,83 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,00 až 3,25 (2 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,68 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,12 (2 H, s), 4,27 až 4,40 (2 H, m), 4,56 (1 H, brs), 6,11 (1 H, s), 6,40 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,05 až 7,20 (4 H, m), 7,36 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1 H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,74 (1 H,d, J = 8,8 Hz), 7,85 (1 H, s) a 10,04 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3700 až 2200, 1659, 1595 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{33}H_{35}N_4O_8ClS.1,2\ H_2O$ vypočítané: 56,24 % C, 5,35 % H, 7,95 % N, nájdené: 56,23 % C, 5,51 % H, 8,05 % N.

Príklad 149

5-[[[(3R,5S)-5-(2,3-Dimetoxyfenyl)-7-chlór-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-metoxy-1-benzofuran-2-karboxylová kyselina



1) 2-Hydroxy-5-nitro-m-anízaldehyd (7,0 g, 0,03 mmólov) sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (140 ml) a pridá sa etylester brómoctovej kyseliny (5,9 ml, 0,05 mmólov).K získanému roztoku sa pri teplote miestnosti pridá uhličitan draselný (12,3 g, 0,09 mmólov) a zmes sa mieša 15 hodín pri 70 °C. Pridá sa uhličitan draselný (4,9 g, 0,04 mmólov) a etylester brómoctovej kyseliny (1,98 ml, 0,02 mmólov) a zmes sa ďalej mieša 20 hodín pri 70 °C. Potom sa zmes ochladí, zneutralizuje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a vrstvy sa oddelia. K vodnej vrstve sa pridal etylacetát, zmes sa extrahovala, organické vrstvy sa spojili a premyli vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. K výsledným kryštálom sa pridal metanol (400 ml), zmes sa zahriala, aby sa kryštály rozpustili, potom sa ochladila a kryštály sa odfiltrovali. Kryštály sa za zníženého tlaku vysušili. Získa sa tak etylester 7-metoxy-5-nitro-1-benzofuran-2-karboxylovej kyseliny (3,72 g, výťažok 39,5 %) ako biele kryštály, t. t. 164,8 až 164,9 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,44 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 4,11 (3 H, s), 4,77 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,82 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 8,26 (1 H,

d, J = 1,8 Hz). IČ spektrum (KBr): 1718, 1537, 1350 a 1327 cm^{-1}. Pre $C_{12}H_{11}NO_5$ vypočítané: 54,34 % C, 4,18 % H, 5,28 % N, nájdené: 54,40 % C, 4,23 % H, 5,06 % N.

2) Etylester 7-metoxy-5-nitro-1-benzofuran-2-karboxylovej kyseliny (3,0 g, 0,01 mmólov), ktorý sa získal v príklade 149 ad 1), sa suspendoval v etylacetáte (90 ml). Atmosféra vzduchu sa nahradila atmosférou dusíka. Pridalo sa 10% paládum na uhlí (0,6 g) a zaviedol sa vodík. Zmes sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti, katalyzátor sa odfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. K zvyšku sa pridal etylacetát (30 ml) a 4N kyselina chlorovodíková v etylacetáte (2,83 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a kryštály sa premyli etylacetátom. Kryštály sa vysušili za zníženého tlaku (50 °C). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 5-amino-7-metoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (2,77 g, výťažok 90,1 %) ako biele kryštály, t. t. 239,0 až 239,2 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,41 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,07 (3 H, s), 4,42 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 7,65 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3312, 2838, 2589, 1715, 1597, 1586 a 1312 cm^{-1}. Pre $C_{12}H_{14}NO_4Cl$ vypočítané: 53,05 % C, 5,19 % H, 5,16 % N, nájdené: 52,81 % C, 5,25 % H, 5,08 % N.

3) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v tetrahydrofuráne (10 ml). Pridá sa 1 kvapka N,N-dimetylformamidu. Za chladenia ľadom sa pridal tionylchlorid (0,21 ml, 2,89 mmólov), teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti. Zmes sa mieša 1 hodinu, za zníženého tlaku sa zahustí a rozpustí sa v tetrahydrofuráne (5 ml). Hydrochlorid etylesteru 5-amino-7-metoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,52 g, 1,92 mmólov) sa suspenduje v tetrahydrofuráne (10 ml) a pridá sa trietylamín (0,67 ml, 4,81 mmólov). Pri teplote miestnosti sa pridá vyššie pripravený roztok chloridu kyseliny a zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote. K reakčnému roztoku sa pridá voda a etylacetát, vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného.

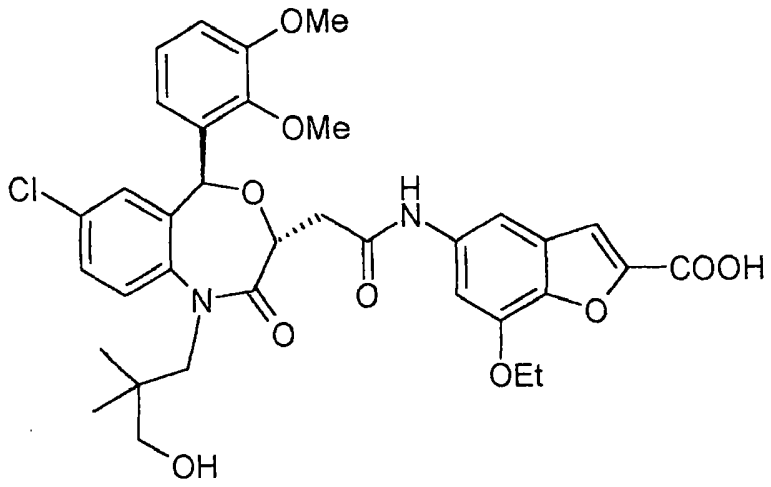
Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1). Získa sa tak etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-7-chlór-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]ace-tyl]amino]-7-metoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,86 g, výťažok 60,7 %) ako svetlohnedá pena, $[\alpha]_D^{22}$ -95,7° (c = 0,40, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (3 H, s), 1,00 (3 H, s), 1,41 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,98 (3 H, s), 2,88 (1 H, dd, J = 14,8, 6,0 Hz), 3,07 (1 H, dd, J = 14,8, 7,6 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,60 (3 H, s), 3,74 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,80 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 3,88 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 4,42 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,40 až 4,60 (2 H, m), 6,30 (1 H, s), 6,64 (1 H, s), 6,97 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 až 7,22 (3 H, m), 7,33 (2 H, s), 7,39 (1 H, s), 7,43 (1 H, d, J = 1,4 Hz) a 8,55 (1 H, brs). IČ spektrum (KBr): 3337, 2965, 1717, 1651 a 1559 cm^{-1}. Pre $C_{38}H_{41}N_2O_{11}Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,16 % C, 5,67 % H, 3,75 % N, nájdené: 61,22 % C, 5,64 % H, 3,36 % N.

4) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-5-(2,3-dimetoxy-fenyl)-7-chlór-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-metoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,75 g, 1,02 mmólov), ktorý sa získal v príklade 149 ad 3), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3 ml) a etanole (1 ml) a k tomuto roztoku sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1 ml). Zmes sa mieša pri rovnakej teplote. Zmes sa zneutralizuje 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa etylacetátom. Získaná organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (etylacetát). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-7-chlór-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-metoxy-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (0,2 g, výťažok 28,7 %) ako biele kryštály, t. t. 175,4 až 175,5 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -117,7° (c = 0,40, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,67 (3 H, s), 1,06 (3 H, s), 2,89 (1 H, dd, J = 14,4, 5,8 Hz), 3,06 (1 H, dd, J = 14,4, 7,6 Hz), 3,21 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,41 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,60 až 3,68 (4 H, m), 3,89 (3 H, s), 3,97 (3 H, s),

4,43 až 4,55 (2 H, m), 6,21 (1 H, s), 6,63 (1 H, d, J = 1,6 Hz), 6,99 (1 H, dd, J = 7,4, 2,6 Hz), 7,10 až 7,19 (3 H, m), 7,36 (2 H, s), 7,39 (1 H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,49 (1 H, s) a 8,08 (1 H, brs). IČ spektrum (KBr): 3600 až 2400, 1717, 1653 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{34}H_{35}N_2O_{10}Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 60,40 % C, 5,37 % H, 4,14 % N, nájdené: 60,33 % C, 5,38 % H, 3,92 % N.

Príklad 150

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-etoxy-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) Etylester 7-metoxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (16 g, 60,33 mmólov) sa suspendoval v kyseline octovej (80 ml) a k tomuto roztoku sa pridá 48% kyselina bromovodíková (160 ml). Zmes sa mieša 4 dni za zahrievania pod spätným chladičom. Výsledná zmes sa ochladí, pridá sa voda (100 ml) a zmes sa 1 hodinu mieša. Kryštály sa odfiltrovali a premyli vodou. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo 7-hydroxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovú kyselinu (9,55 g, výťažok 70,9 %) ako hnedé kryštály, t. t. 293,5 až 294,4 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,71 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,81 (1 H, s), 8,21 (1 H, d, J = 2,6 Hz) a 11,4 (1 H, brs). IČ spektrum (KBr): 3648, 3400 a 2200,

1699 a 1524 cm^{-1}. Pre $C_9H_5NO_6.0,5\ H_2O$ vypočítané: 46,56 % C, 2,61 % H, 6,03 % N, nájdené: 46,72 %C, 2,76 % H, 5,84 % N.

2) 7-Hydroxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (7,55 g, 33,84 mmólov), ktorá sa získala v príklade 150 ad 1), sa suspendovala v metanole (75,5 ml) a k suspenzii sa pridá koncentrovaná kyselina sírová (3,8 ml). Zmes sa mieša 36 hodín za zahrievania pod spätným chladičom. Potom sa zmes ochladí, pridá sa voda (76 ml), zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrovali a premyli vodou. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo metylester 7-hydroxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (7,30 g, 91,0 %) ako hnedé kryštály, t. t. 251,5 až 252,7 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,93 (3 H,s), 7,72 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,91 (1 H, s) a 8,22 (1 H, d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 3282, 1690, 1584, 1582 a 1331 cm^{-1}. Pre $C_{10}H_7NO_6$ vypočítané: 50,64 % C, 2,97 % H, 5,91 % N, nájdené:50,38 % C, 2,95 % H, 5,82 % N.

3) Metylester 7-hydroxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 4,22 mmólov), ktorý sa získal v príklade 150 ad 2), sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (20 ml). K tomuto roztoku sa pri teplote miestnosti pridá uhličitan draselný (0,76 g, 5,48 mmólov) a jódmetán (0,4 ml. 5,06 mmólov). Zmes sa mieša 14 hodín pri rovnakej teplote. K reakčnému roztoku sa pridá voda, etylacetát a tetrahydrofurán a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa suspendovali v zmesi etylacetátu (10 ml) s hexánom (10 ml) a táto suspenzia sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrovali, premyli hexánom a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak metylester 7-hydroxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,06 g, výťažok 94,8 %) ako svetlohnedé kryštály, t. t. 223,8 až 224,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,58 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 4,00 (3 H, s), 4,36 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 8,24 (1 H, d, J = 1,8 Hz). IČ

spektrum (KBr): 1746, 1526, 1346 a 1319 cm^{-1}. Pre $C_{12}H_{11}NO_6$ vypočítané: 54,34 % C, 4,18 % H, 5,28 % N, nájdené: 54,13 % C, 4,31 % H, 4,99 % N.

4) Metylester 7-hydroxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,80 g, 3,02 mmólov), ktorý sa získal v príklade 150 ad 3), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (16 ml) a atmosféra vzduchu sa zamenila za dusík. K tomuto roztoku sa pridá 10% paládium na uhlí (160 mg) a zavedie sa vodík. Zmes sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti, potom sa katalyzátor odfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. K výslednému zvyšku sa pridal etylacetát a 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (0,75 ml). Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid metylesteru 5-amino-7-etoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,75 g, výťažok 91,5 %) ako biele kryštály, t. t. 236,7 až 237,3 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,46 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 3,91 (3 H, s), 4,24 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,09 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,35 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 7,84 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3200 až 2200, 1728, 1587, 1338 a 1308 cm^{-1}. Pre $C_{12}H_{14}NO_4Cl$ vypočítané: 53,05 % C, 5,19 % H, 5,16 % N, nájdené: 52,85 % C, 5,31 % H, 5,00 % N.

5) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydrofurán-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov) sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (5 ml) pod argónovou atmosférou. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,21 ml, 1,96 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,28 ml, 2,22 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote. Pridá sa hydrochlorid metylesteru 5-amino-7-etoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,52 g, 1,92 mmólov), ktorý sa získal v príklade 150 ad 4), a prikvapká sa pyridín (0,25 ml, 3,08 mmólov) a táto zmes sa mieša pri rovnakej teplote. Potom sa k reakčnému roztoku pridala voda a získaná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 3:2). Výsledné kryštály sa

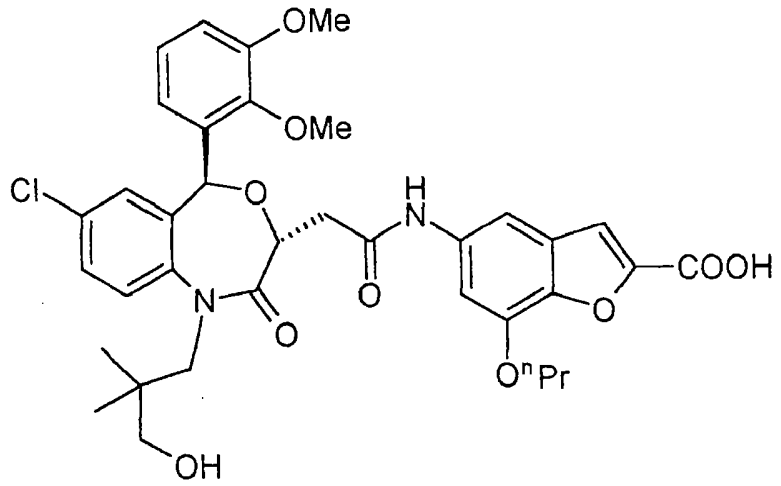
prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu (20 ml) s hexánom (60 ml) a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak metylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-etoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,15 g, výťažok 81,1 %) ako biele kryštály, t. t. 139,5 až 141,0 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -99,4° (c = 0,27, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 1,50 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,02 (3 H, s), 2,84 (1 H, dd, J = 14,0, 5,8 Hz), 3,00 (1 H, dd, J = 14,0, 7,0 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,74 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,96 (3 H, s), 4,24 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,37 až 4,47 (1 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,31 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 7,4, 1,8 Hz), 7,05 až 7,21 (3 H, m), 7,30 až 7,39 (2 H, m), 7,43 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,46 (1 H, s) a 7,92 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 1736, 1678, 1665 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{37}H_{41}N_2O_{11}Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,16 % C, 5,67 % H, 3,75 % N, nájdené: 61,00 % C, 5,60 % H, 3,66 % N.

6) Metylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-etoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,7 g, 0,95 mmólov), ktorý sa získal v príklade 150 ad 5), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (7 ml) a etanole (3 ml) a k tomuto roztoku sa pridal pri teplote miestnosti 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1,9 ml). Zmes sa mieša 2 hodiny pri 50 °C. Potom sa reakčný roztok ochladil a zmes sa zneutralizovala 1N kyselinou chlorovodíkovou, za zníženého tlaku sa zahustila, pridal sa k nej etylacetát a voda a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla 0,4N vodným roztokom hydroxidu sodného, vodou, 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu (35 ml) s hexánom (17,5 ml) a za zníženého tlaku sa vysušili. Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-etoxy-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (0,35 g, výťažok 54,1 %) ako biele kryštály, t. t. 181,0 až 181,5 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -111,1° (c = 0,28, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_{36}) δ: 0,77 (3 H, s), 0,86 (3 H, s),

1,43 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,84 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 3,10 až 3,30 (2 H, m), 3,53 (3 H, s), 3,68 (1 H, d, J = 13,4 Hz), 3,83 (3 H, s), 4,18 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,27 až 4,40 (2 H, m), 4,55 (1 H, brs), 6,11 (1 H, s), 6,40 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,07 až 7,21 (4 H, m), 7,51 až 7,65 (3 H, m), 7,75 (1 H, d, J = 8,8 Hz) a 10,1 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3600 až 2300, 1736, 1692, 1630, 1574, 1472 a 1427 cm^{-1}. Pre $C_{35}H_{37}N_2O_{10}Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 60,91 % C, 5,55 % H, 4,06 % N, nájdené: 60,70 % C, 5,74 % H, 3,81 % N.

Príklad 151

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) Metylester 7-hydroxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 4,22 mmólov) sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (20 ml). Pri teplote miestnosti sa pridá uhličitan draselný (0,76 g, 5,48 mmólov) a jódpropán (0,49 ml, 5,06 mmólov). Po 14-hodinovom miešaní pri rovnakej teplote sa k reakčnému roztoku pridá voda (20 ml) a zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrovali, premyli zmesou metanolu s vodou (4:1) a vodou a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak metylester 7-propoxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,11 g, výťažok 94,3 %), t. t. 157,0 až 157,2

°C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,12 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,98 (2 H, m), 4,00 (3 H, s), 4,24 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 8,24 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 8,69 (1 H, d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 1730, 1586, 1526, 1356 a 1325 cm^{-1}. Pre $C_{13}H_{13}NO_6$ vypočítané: 55,91 % C, 4,69 % H, 5,02 % N, nájdené: 55,83 % C, 4,68 % H, 5,25 % N.

2) Metylester 7-propoxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,8 g, 2,87 mmólov), ktorý sa získal v príklade 151 ad 1), sa rozpustil v tetrahydroguráne (16 ml). Atmosféra vzduchu sa zamenila za dusík. K roztoku sa pridalo 10% paládum na uhlí (160 mg) a do roztoku sa zaviedol vodík. Po 5-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa katalyzátor odfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. K výslednému zvyšku sa pridal etylacetát a 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (0,72 ml). Získaná realčná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti, kryštály sa odfiltrovali a premyli etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid metylesteru 5-amino-7-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,78 g, výťažok 95,3 %) ako biele kryštály, t. t. 173,5 až 175,5 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,04 (3 H, t, J = 6,8 Hz), 1,86 (2 H, m), 3,91 (3 H, s), 4,15 (2 H, q, J= 6,8 Hz), 7,09 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 2,0 Hz) a 7,84 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3200 až 2350, 1736, 1725, 1588, 1337 a 1308 cm^{-1}. Pre $C_{13}H_{16}NO_4Cl$ vypočítané: 54,65 % C, 5,64 % H, 4,90 % N, nájdené: 54,55 % C, 5,79 % H, 4,83 % N.

3) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydrofurán-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov) sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (5 ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,21 ml, 1,96 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,28 ml, 2,22 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote. Pridá sa hydrochlorid metylesteru 5-amino-7-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,55 g, 1,92 mmólov), ktorý sa získal v príklade 151 ad 2) a prikvapká sa pyridín (0,25 ml, 3,08 mmólov). Po 2-hodinovom miešaní pri rovnakej teplote sa k reakčnému roztoku pridala voda a získaná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou

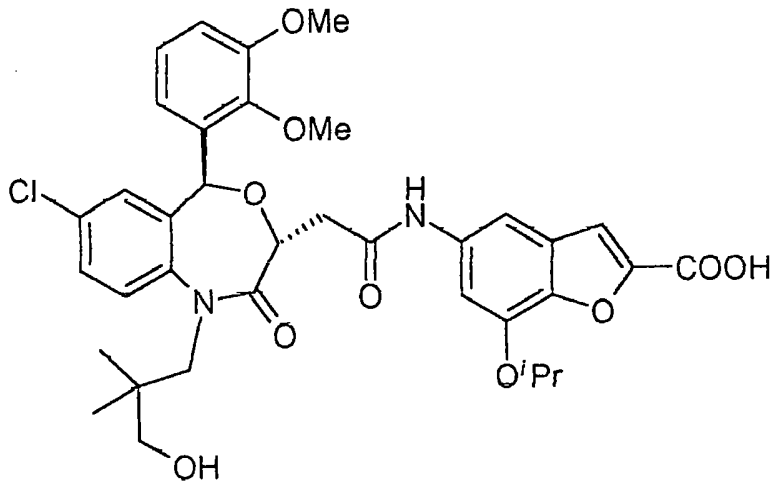
chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu (20 ml) s hexánom (60 ml) a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak metylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,29 g, výťažok 89,3 %) ako biele kryštály, t. t. 146,1 až 147,1 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -99,3° (c = 0,29, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 1,07 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,80 až 1,98 (2 H, m), 2,02 (3 H, s), 2,83 (1 H, dd, J = 14,4, 6,0 Hz), 3,00 (1 H, dd, J = 14,4, 7,0 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,74 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,96 (3 H, s), 4,12 (3 H, t, J = 6,8 Hz), 4,43 (1 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,31 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 7,8, 2,2 Hz), 7,05 až 7,21 (3 H, m), 7,30 až 7,40 (2 H, m), 7,41 až 7,47 (2 H, m) a 7,93 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 1736, 1678 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{39}H_{43}N_2O_{11}Cl.0,5\ H_20$ vypočítané: 61,62 % C, 5,83 % H, 3,68 % N, nájdené: 61,36 % C, 5,79 % H, 3,70 % N.

4) Metylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,7 g, 0,93 mmólov), ktorý sa získal v príklade 151 ad 3), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (7 ml) a etanole (3 ml). K tomuto roztoku sa pri teplote miestnosti pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1,86 ml) a zmes sa mieša 2 hodiny pri 50 °C. Zmes sa ochladila, potom sa zneutralizovala 1N kyselinou chlorovodíkovou, za zníženého tlaku zahustila. Pridal sa etylacetát a voda a vrstvy sa oddelili. Získaná organická vrstva sa premyla 0,4N vodným roztokom hydroxidu sodného, vodou, 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zozmesi etylacetátu (40 ml) s hexánom (20 ml) a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,23dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-

benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (0,3 g, výťažok 46,0 %) ako biele kryštály, t. t. 174,8 až 176,8 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -110,9° (c = 0,47, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,77 (3 H, s), 0,86 (3 H, s), 1,03 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,77 až 1,92 (2 H, m), 2,85 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 3,04 až 3,21 (2 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,68 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,84 (3 H,s), 4,08 (2 H, t, J = 76,6 Hz), 4,27 až 4,40 (2 H, m), 4,56 (1 H, brs), 6,11 (1 H, s), 6,40 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,07 až 7,16 (3 H, m), 7,21 (1 H, d, J = 1,4 Hz), 7,56 (1 H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,60 až 7,64 (2 H, m) 7,75 (1 H, d, J = 8,8 Hz) a 10,13 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3700 až 2300, 1728, 1651, 1607, 1561, 1481 a 1427 cm^{-1}. Pre $C_{36}H_{39}N_2O_{10}Cl.0,5$ H2O vypočítané: 61,40 % C, 5,73 % H, 3,98 % N, nájdené: 61,30 % C, 5,86 % H, 3,98 % N.

Príklad 152

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-[(1-metyletyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) Metylester 7-hydroxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 4,22 mmólov) sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (20 ml). Pri teplote miestnosti sa pridá uhličitan draselný (0,76 g, 5,48 mmólov) a 2-jódpropán (0,51 ml, 5,06 mmólov). Po 14-hodinovom miešaní pri rovnakej teplote a 4-hodinovom

miešaní pri 40 °C sa reakčná zmes ochladí. K reakčnému roztoku sa pridá voda (20 ml) a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrovali, premyli zmesou metanolu s vodou (4:1) a vodou a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak metylester 7-[(1-metyletyl)oxy]-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,05 g, výťažok 89,2 %) ako svetlohnedé kryštály, t. t. 137,0 až 137,9 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,49 (6 H, d, J = 6,2 Hz), 4,00 (3 H, s), 4,91 (1 H, m), 7,62 (1 H, s), 7,81 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 8,22 (1 H, d, J = 1,8 Hz). IČ spektrum (KBr): 1725, 1586, 1530, 1346, 1319 a 1306 cm^{-1}. Pre $C_{13}H_{13}NO_6$ vypočítané: 55,91 % C, 4,69 % H, 5,02 % N, nájdené: 55,77 % C, 4,68 % H, 5,12 % N.

2) Metylester 7-[(1-metyletyl)oxy]-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,80 g, 2,87 mmólov), ktorý sa získal v príklade 152 ad 1), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (16 ml). Atmosféra vzduchu sa zamenila za dusík. K reakčnému roztoku sa pridalo 10% paládium na uhlí (160 mg) a do roztoku sa zaviedol vodík. Po 5-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa katalyzátor odfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. K výslednému zvyšku sa pridal etylacetát, 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (0,72 ml) a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrovali a premyli etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid metylesteru 5-amino-7-(1-metyletyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,76 g, výťažok 92,8 %) ako biele kryštály, t. t. 221,4 až 222,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,40 (6 H, d, J = 5,8 Hz), 3,91 (3 H, s), 4,79 (1 H, m), 7,08 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,28 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 7,82 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3250 až 2300, 1752, 1742, 1607 a 1561 cm^{-1}. Pre $C_{13}H_{16}NO_4Cl$ vypočítané: 54,65 % C, 5,64 % H, 4,90 % N, nájdené: 54,49 % C, 5,81 % H, 4,86 % N.

3) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (5 ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,21 ml, 1,96 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,28 ml, 2,22 mmólov) a zmes sa

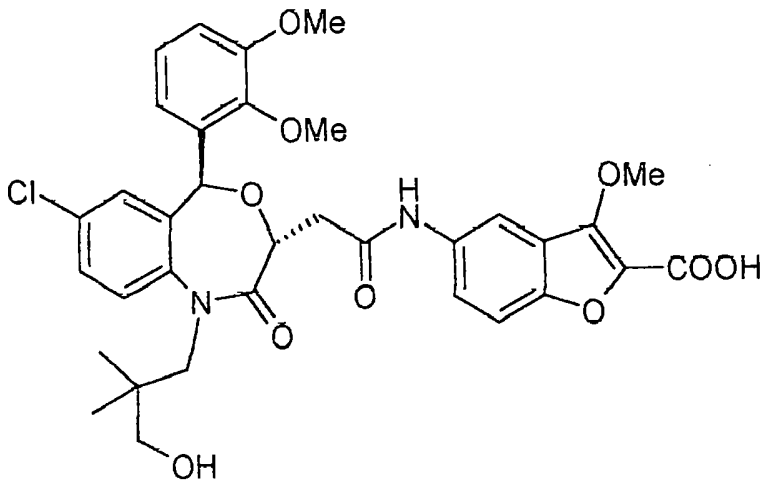
mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Pridá sa hydrochlorid metylesteru 5-amino-7-[(1-metyletyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,55 g, 1,92 mmólov), ktorý sa získal v príklade 152 ad 2), a prikvapká sa pyridín (0,25 ml, 3,08 mmólov). Po 2-hodinovom miešaní pri rovnakej teplote sa k reakčnému roztoku pridala voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu (15 ml) s hexánom (15 ml) a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak metylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetoxypropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-[(1-metyletyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,84 g, výťažok 58,1 %) ako biele kryštály, t. t. 164,0 až 167,0 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -101,0° (c = 0,30, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, s), 1,03 (3 H, s), 1,42 (6 H, d, J = 5,8 Hz), 2,02 (3 H, s), 2,84 (1 H, dd, J = 14,8, 6,6 Hz), 3,00 (1 H, dd, J = 14,8, 7,0 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,73 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,96 (3 H, s), 4,38 až 4,46 (1 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 4,79 (1 H, m), 6,31 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,95 až 7,01 (1 H, m), 7,06 až 7,21 (3 H, m), 7,30 až 7,40 (2 H, m), 7,41 až 7,46 (2 H, m) a 7,90 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 1732, 1676 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{39}H_{43}N_2O_{11}Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,62 % C, 5,83 % H, 3,68 % N, nájdené: 61,41 % C, 5,71 % H, 3,55 % N.

4) Metylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-[(1-metyletyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,7 g, 0,93 mmólov), ktorý sa získal v príklade 152 ad 3), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (7 ml) a etanole (3 ml), pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1,86 ml) a zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zmes ochladí, zneutralizuje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou a za zníženého tlaku sa zahustí. Pridá sa etylacetát a voda a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila

bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu (40 ml) s hexánom (40 ml) a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-[(1-metyletyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (0,61 g, výťažok 94,2 %) ako biele kryštály, t. t. 188,6 až 189,7 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -106,7° (c = 0,30, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,77 (3 H, s), 0,86 (3 H, s), 1,37 (6 H, d, J = 5,8 Hz), 2,84 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,04 až 3,20 (2 H, m), 3,68 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,98 (3 H, s), 4,28 až 4,40 (2 H, m), 4,57 (1 H, brs), 4,61 až 4,80 (1 H, m), 6,11 (1 H, s), 6,41 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,07 až 7,24 (4 H, m), 7,51 až 7,68 (3 H, m), 7,75 (1 H, d, J = 8,8 Hz) a 10,12 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3700 až 2300, 1726, 1694, 1572, 1483 a 1426 cm^{-1}. Pre $C_{36}H_{39}N_2O_{10}Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 61,40 % C, 5,73 % H, 3,89 % N, nájdené: 61,27 % C, 5,72 % H, 3,99 % N.

Príklad 153

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metoxy-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) 2-Hydroxy-5-nitrobenzoová kyselina (15 g, 81,91 mmólov) sa rozpustila v etanole (150 ml). K získanému roztoku sa pridala koncentrovaná kyselina sírová

(3,0 ml). Zmes sa mieša 72 hodín za zahrievania pod spätným chladičom. Potom sa zmes ochladí, pridá sa vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného (50 ml) a voda (50 ml). Po 30-minútovom miešaní pri teplote miestnosti sa kryštály odfiltrovali a premyli 50% vodným etanolom a vodou. Tento roztok vysušením za zníženého tlaku (50 °C) poskytol etylester 2-hydroxy-5-nitrobenzoovej (14,2 g, výťažok 82,0 %) ako svetlé žltavobiele kryštály, t. t. 99,6 až 99,8 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,49 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,09 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,34 (1 H, dd, J = 9,2, 2,6 Hz) a 8,80 (1 H, d, J = 2,6 Hz). IČ spektrum (KBr): 1682, 1626, 1586, 1478 a 1345 cm^{-1}. Pre $C_9H_9NO_5$ vypočítané: 51,19 % C, 4,30 % H, 6,63 % N, nájdené: 51,13 % C, 4,31 % H, 6,50 % N.

2) Etylester 2-hydroxy-5-nitrobenzoovej kyseliny (13 g, 61,41 mmólov), ktorý sa získal v príklade 153 ad 1), sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (195 ml). K tomuto roztoku sa pridá uhličitan draselný (15,35 g, 110,53 mmólov) a etylester brómoctovej kyseliny (8,9 ml, 79,83 mmólov). Zmes sa mieša 17 hodín pri teplote miestnosti. K reakčnému roztoku sa pridá voda a etylacetát a vrstvy sa oddelia. K vodnej vrstve sa pridal etylacetát a získaná zmes sa extrahovala. Organické vrstvy sa spojili, premyli vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1). Výsledná prvá a druhá frakcia sa prekryštalizovali z metanolu a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak etylester 2-[(2-etoxy-2-oxoetyl)oxy]-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,55 g, výťažok 7,6 %) ako biele kryštály a etylester 2-[(2-etoxy-2-oxoetyl)oxy]-5-nitrobenzoovej kyseliny (11,7 g, výťažok 63,9 %) ako svetlé žltavobiele kryštály. Etylester 2-[(2-etoxy-2-oxoetyl)oxy]-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny: t. t. 113,7 až 113,8 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,28 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,45 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,25 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,47 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 5,13 (2 H, s), 7,59 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,38 (1 H, dd, J = 9,0, 2,6 Hz) a 8,78 (1 H,d, J = 2,6 Hz). IČ spektrum (KBr): 1752, 1717, 1537 a 1345 cm^{-1}. Pre $C_{15}H_{15}NO_8$ vypočítané: 53,42 % C, 4,48 % H, 4,15 % N, nájdené: 53,39 % C, 4,36 % H, 4,18 % N. Etylester 2-[(2-etoxy-2-oxoetyl)oxy]-5-nitrobenzoovej

kyseliny: t. t. 77,9 až 78,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,30 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,42 (3 H, t, J = 8,0 Hz), 4,29 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,41 (2 H, q, J = 8,0 Hz), 4,84 (2 H, s), 6,95 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,33 (1 H, dd, J = 9,2, 3,0 Hz) a 8,71 (1 H, d, J = 3,0 Hz). IČ spektrum (KBr): 2986, 1732, 1713, 1614, 1588 a 1526 cm^{-1}. Pre $C_{13}H_{15}NO_7$ vypočítané: 52,53 % C, 5,09 % H, 4,71 % N, nájdené: 52,44 % C, 5,12 % H, 4,79 % N.

3) Etylester 2-[(2-etoxy-2-oxoetyl)oxy]-5-nitrobenzoovej kyseliny (8,0 g, 26,91 mmólov), ktorý sa získal v príklade 153 ad 2), sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (80 ml). Za chladenia ľadom sa pridal 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (6,0 ml, 40,37 mmólov). Teplota sa zvýšila na teplotu miestnosti a zmes sa mieša 5 hodín. Zmes sa zneutralizovala pridaním 6N kyseliny chlorovodíkovej za chladenia ľadom, pridal sa etylacetát a vrstvy sa oddelili. Organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa pridali k diizopropyléteru (300 ml), prekryštalizovali a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak etylester 3-hydroxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (4,55 g, výťažok 67,3 %) ako biele kryštály, t. t. 186,1 až 186,3 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,48 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 4,52 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,59 (1 H, d, J = 9,4 Hz), 8,40 (1 H, dd, J = 9,4, 2,6 Hz) a 8,71 (1 H, d, J = 2,6 Hz). IČ spektrum (KBr): 3484, 3350, 1725, 1611, 1534 a 1346 cm^{-1}. Pre $C_{11}H_9NO_6$ vypočítané: 52,60 % C, 3,61 % H, 5,58 % N, nájdené: 52,50 % C, 3,73 % H, 5,47 % N.

4) Etylester 3-hydroxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 3,98 mmólov), ktorý sa získal v príklade 153 ad 3), sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (10 ml). K tomuto roztoku sa pri teplote miestnsti pridajú 1,8-diazabicxyklo[5,4,0]-7-undecen (1,07 ml, 7,17 mmólov) a jódmetán (0,28 ml, 5,97 mmólov). Po 4-hodinovom miešaní pri rovnakej teplote sa na zneutralizovanie k reakčnej zmesi pridá 1N kyselina chlorovodíková. Potom sa pridá voda a etylacetát a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom

sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1) a za zníženého tlaku sa vysušil (50 °C). Získa sa tak etylester 3-metoxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,85 g, výťažok 80,5 %) ako biele kryštály, t. t. 90,0 až 90,4 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,46 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 4,32 (3 H, s), 4,48 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,61 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,37 (1 H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz) a 8,73 (1 H, d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 1717, 1534 a 1345 cm^{-1}. Pre $C_{12}H_{11}NO_6$ vypočítané: 54,34 % C, 4,18 % H, 5,28 % N, nájdené: 54,20 % C, 4,36 % H, 5,45 % N.

5) Etylester 3-metoxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,95 g, 3,58 mmólov), ktorý sa získal v príklade 153 ad 4), sa rozpustil v etylacetáte (10 ml). Vzduch sa zamenil za atmosféru dusíka. Pridá sa 10% paládium na uhlí (95 mg) a zavedie sa vodík. Po 3-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa katalyzátor odfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1). K výsledným kryštálom (375 mg) sa pridal etylacetát. K tomuto roztoku sa potom pridá 4N kyselina chlorovodíková v etylacetáte (0,40 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti, kryštály sa odfiltrovali a premyli etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid etylesteru 5-amino-3-metoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,27 g, výťažok 27,8 %) ako biele kryštály, t. t. 267,4 až 267,5 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 3,86 (3 H, s), 4,01 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,09 (1 H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,41 (1 H, d, J = 8,8 Hz) a 7,43 (1 H, d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 3300 až 2700, 1713, 1581 a 1547 cm^{-1}. Pre $C_{12}H_{14}NO_4Cl$ vypočítané: 53,05 % C, 5,19 % H, 5,16 % N, nájdené: 52,97 % C, 4,89 % H, 4,88 % N.

6) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (0,38 g, 0,74 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v tetrahydrofuráne (5 ml). K tomuto roztoku sa pridala jedna kvapka N,N-dimetylformamidu. Pri teplote

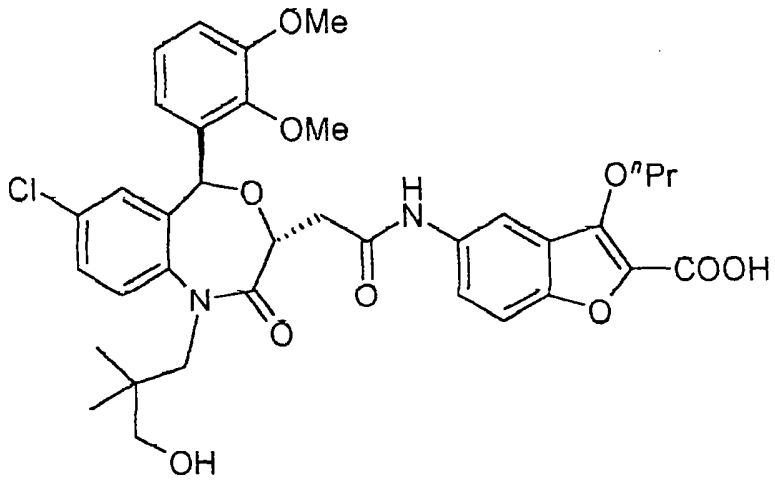
miestnosti sa pridal tionylchlorid (0,08 ml, 1,10 mmólov), zmes sa mieša 1,5 hodiny, za zníženého tlaku sa zahustí a rozpustí sa v tetrahydrofuráne (5 ml). Hydrochlorid etylesteru 5-amino-3-metoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,2 g, 0,74 mmólov), ktorý sa získal v príklade 153 ad 5), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a k získanému roztoku sa pridal trietylamín (0,26 ml, 1,84 mmólov). Vyššie pripravený roztok chloridu kyseliny sa prikvapkal pri teplote miestnosti a zmes sa 2 hodiny miešala pri rovnakej teplote. K reakčnému roztoku sa pridala voda a etylacetát, vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1) a za zníženého tlaku sa vysušil (50 °C). Získa sa tak etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (475 mg, výťažok 88,2 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -90,4° (c = 0,39, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 1,43 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,02 (3 H, s), 2,86 (1 H, dd, J = 14,0, 5,8 Hz), 3,02 (1 H, dd, J = 14,0, 7,4 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,73 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,88 (1 H, d, J= 11,4 Hz), 3,89 (3 H,s), 4,22 (3 H, s), 4,37 až 4,52 (3 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,31 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 7,2, 1,8 Hz), 7,00 až 7,21 (2 H, m), 7,30 až 7,45 (4 H, m), 8,04 (1 H, s) a 8,17 (1 H, d, J = 1,8 Hz). IČ spektrum (KBr): 3337, 1750 až 1650 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{38}H_{41}N_2O_{11}Cl.0,2\ H_2O$ vypočátané: 61,61 % C, 5,63 % H, 3,78 % N, nájdené: 61,60 % C, 5,40 % H, 3,54 % N.

7) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,4 g, 0,54 mmólov), ktorý sa získal v príklade 153 ad 6), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (4 ml) a etanole (1 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (0,81 ml) a zmes sa mieša 17 hodín pri rovnakej teplote. Reakčná zmes sa zneutralizovala 1N kyselinou chlorovodíkovou, za zníženého tlaku sa zahustila, k nej sa pridal

etylacetát a voda a vrstvy sa oddelili. Získaná organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu s hexánom a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-7-chlór-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metoxy-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (281 mg, 77,6 %) ako biele kryštály, t. t. 175,4 až 176,3 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -97,1° (c = 0,44, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,67 (3 H, s), 1,06 (3 H, s), 2,89 (1 H, dd, J = 14,2, 5,8 Hz), 3,05 (1 H, dd, J = 14,2, 7,4 Hz), 3,19 (1 H, d, J = 12,3 Hz), 3,41 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,63 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,30 (3 H,s), 4,41 až 4,50 (1 H, m), 4,50 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 6,21 (1 H,s), 6,63 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,95 až 7,03 (1 H, m), 7,10 až 7,20 (2 H, m), 7,30 až 7,50 (4 H, m), 8,05 (1 H, s) a 8,26 (1 H, brs). IČ spektrum (KBr): 3500 až 2700, 1661, 1580 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{34}H_{35}N_2O_{10}Cl.H_2O$ vypočítané: 59,61 % C, 5,44 % H, 4,09 % N, nájdené: 59,42 % C, 5,14 % H, 4,09 % N.

Príklad 154

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) Etylester 3-hydroxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 3,36 mmólov) sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (10 ml). Pri teplote miestnosti sa k tomuto roztoku pridá 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (1,07 ml, 7,17 mmólov) a jódpropán (0,58 ml, 5,97 mmólov). Zmes sa mieša 20 hodín pri teplote miestnosti. K reakčnému roztoku sa na zneutralizovanie pridá 1N kyselina chlorovodíková, potom voda a etylacetát a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1) a za zníženého tlaku sa vysušila (50 °C). Získa sa tak etylester 5-nitro-3-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,96 g, výťažok 82,2 %) ako svetlohnedé kryštály, t. t. 107,0 až 107,1 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,13 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,45 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,81 až 1,99 (2 H, m), 4,40 až 4,53 (4 H, m), 7,61 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,36 (1 H, dd, J = 9,2, 2,2 Hz) a 8,69 (1 H, d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 1717, 1597, 1526 a 1343 cm^{-1}. Pre $C_{14}H_{15}NO_6$ vypočítané: 57,34 % C, 5,16 % H, 4,78 % N, nájdené: 57,12 % C, 5,20 % H, 4,56 % N.

2) Etylester 5-nitro-3-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,6 g, 2,05 mmólov), ktorý sa získal v príklade 154 ad 1), sa rozpustil v etylacetáte (12 ml). Vzduch sa zamenil za atmosféru dusíka. Pridá sa 10% paládium na uhlí (60 mg) a zavedie sa vodík. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti, katalyzátor sa sfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1). K výsledným kryštálom (565 mg) sa pridal etylacetát, potom sa pridal 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (0,54 ml). Zmes sa miešala 30 minút pri teplote miestnosti, kryštály sa odfiltrovali a premyli etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid etylesteru 5-amino-3-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,57 g, výťažok 92,3 %) ako biele kryštály, t. t. 183,0 až 183,3 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,03 (3 H, t, J= 7,4 Hz), 1,33 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,65 až 1,86

(2 H, m), 4,34 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,37 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 7,45 (1 H, dd, J = 9,2, 1,8 Hz), 7,76 (1 H, d, J = 9,2 Hz) a 7,77 (1 H, d, J = 1,8 Hz). IČ spektrum (KBr): 3400 až 2600, 1726, 1584 a 1485 cm^{-1}. Pre $C_{14}H_{18}NO_4Cl$ vypočítané: 56,10 % C, 6,05 % H, 4,67 % N, nájdené: 55,95 % C, 6,35 % H, 4,51 % N.

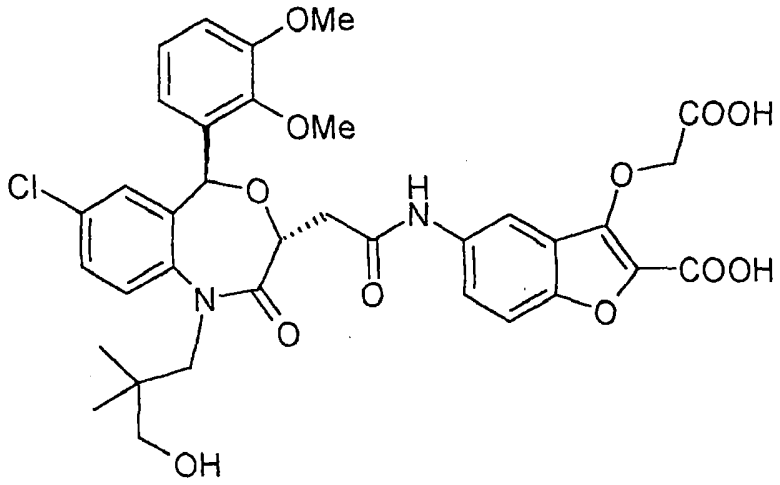
3) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (0,5 g, 0,96 mmólov) sa rozpustila v tetrahydrofuráne (5 ml). K tomuto roztoku sa pridala jedna kvapka N,N-dimetylformamidu. Pri teplote miestnosti sa pridal tionylchlorid (0,11 ml, 1,44 mmólov). Zmes sa mieša 2 hodiny, za zníženého tlaku sa zahustí a rozpustí sa v tetrahydrofuráne (5 ml). Hydrochlorid etylesteru 5-amino-3-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,29 g, 0,96 mmólov), ktorý sa získal v príklade 154 ad 2), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a k získanému roztoku sa pridal trietylamín (0,34 ml, 2,40 mmólov). Pri teplote miestnosti sa prikvapkal vyššie pripravený roztok chloridu kyseliny a zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote. K reakčnému roztoku sa pridala voda a etylacetát, vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesiu hexánu s etylacetátom v pomere 1:1) a za zníženého tlaku sa vysušil (50 °C). Získa sa tak etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (579 mg, 78,7 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -86,8° (c = 0,23, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,97 (3 H, s), 1,02 (3 H,s), 1,07 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 (3 H, t, J= 7,2 Hz), 2,02 (3 H, s), 2,86 (1 H, dd, J = 14,0, 5,6 Hz), 3,02 (1 H, dd, J= 14,0, 7,0 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,73 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 4,00 (3 H, s), 4,31 až 4,50 (5 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,32 (1 H, s), 6,65 (1 H,d, J = 1,8 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 7,2, 1,8 Hz), 7,09 až 7,21 (2 H, m), 7,30 až 7,45 (4 H, m), 8,02 (1 H, s) a 8,11 (1 H, d, J = 1,4 Hz). IČ spektrum (KBr): 3324, 1750 až 1670 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{40}H_{45}NO_{11}Cl$

vypočítané: 62,78 % C, 5,93 % H, 3,66 % N, nájdené: 62,29 % C, 5,76 % H, 3,50 % N.

4) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,45 g, 0,59 mmólov), ktorý sa získal v príklade 154 ad 3), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (4 ml) a etanole (1 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (0,88 ml) a zmes sa mieša 17 hodín pri rovnakej teplote. Zmes sa zneutralizovala 1N kyselinou chlorovodíkovou, za zníženého tlaku zahustila, pridal sa k nej etylacetát, voda a vrstvy sa oddelili. Získaná organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromarograficky na kolóne silikagélu (etylacetát). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-(2,3-dimeto xyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxa zepin-3-yl]acetyl]amino]-3-propoxy-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (148 mg, výťažok 36,2 %) ako svetložltá pena, $[\alpha]_D^{22}$ -107,2° (c = 0,14, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,67 (3 H, s), 1,00 až 1,10 (6 H, m), 1,78 až 1,91 (2 H, m), 2,90 (1 H, dd, J = 14,2, 5,8 Hz), 3,06 (1 H, dd, J = 14,2, 7,8 Hz), 3,20 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,41 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,60 (3 H, s), 3,63 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,40 až 4,60 (4 H, m), 6,20 (1 H, s), 6,62 (1 H, s), 6,98 (1 H, dd, J = 6,8, 2,6 Hz), 7,05 až 7,21 (2 H, m), 7,31 až 7,43 (4 H, m), 8,18 (1 H, s) a 8,32 (1 H, brs). IČ spektrum (KBr): 3600 až 2700, 1659, 1574 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{35}H_{39}N_2O_{10}Cl.0,2\ H_2O$ vypočítané: 62,20 % C, 5,65 % H, 4,03 % N, nájdené: 61,60 % C, 5,75 % H, 3,77 % N.

Príklad 155

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-[(karboxymetyl)-oxy]-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) Etylester 3-[(karboxymetyl)oxy]-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,74 g, 2,23 mmólov) sa rozpustil v etylacetáte (12 ml) a vzduch sa zamenil za atmosféru dusíka. K tomuto roztoku sa pridá 10% paládium na uhlí (74 mg) a zavedie sa vodík. Zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti, katalyzátor sa sfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. K výslednému zvyšku sa pridal etylacetát, roztok 4N kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (0,56 ml). Získaná zmes sa miešala 1 hodinu pri teplote miestnosti, kryštály sa odfiltrovali a premyli etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid etylesteru 5-amino-3-[(karboxymetyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,53 g, výťažok 69,3 %) ako biele kryštály, t. t. 152,7 až 154,6 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,20 (3 H, t, J = 7,6 Hz), 1,35 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,17 (2 H, q, J = 7,6 Hz), 4,36 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 5,16 (2 H, s), 7,52 (1 H, dd, J = 8,8, 1,8 Hz) a 7,75 až 7,83 (2 H, m). IČ spektrum (KBr): 3250 až 2600, 1767, 1753, 1732 a 1583 cm^{-1}. Pre $C_{15}H_{18}NO_6Cl$ vypočítané: 52,41 % C, 5,28 % H, 4,07 % N, nájdené: 52,23 % C, 5,28 % H, 3,98 % N.

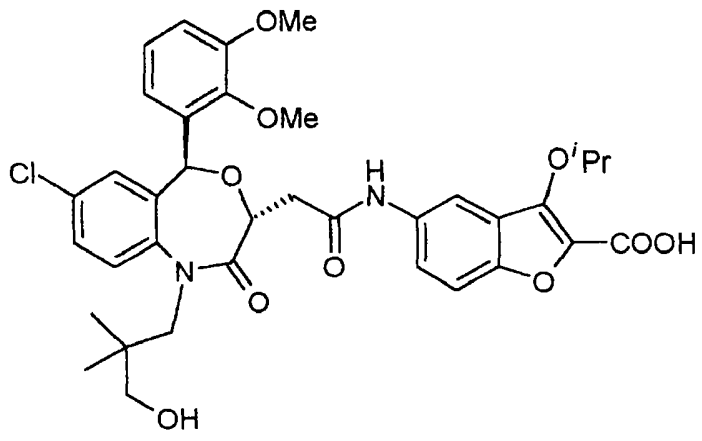
2) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (0,6 g, 1,16 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v tetrahydrofuráne (6 ml) a k tomuto roztoku sa pridal N,N-dimetylformamid. Pri teplote miestnosti sa pridal tionylchlorid (0,11 ml, 1,51 mmólov), zmes sa mieša 2 hodiny, za zníženého tlaku sa zahustí a rozpustí sa v tetrahydrofuráne (5 ml). Hydrochlorid etylesteru 5-amino-3-[(karboxymetyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,4 g, 1,16 mmólov), ktorý sa získal v príklade 155 ad 1), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a k tomuto roztoku sa pridal trietylamín (0,41 ml, 2,91 mmólov). Pri teplote miestnosti sa prikvapkal vopred pripravený roztok chloridu kyseliny a získaná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. K reakčnému roztoku sa pridá voda a etylacetát, vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1) a za zníženého tlaku sa vysušil (50 °C). Získa sa tak etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-[(karboxymetyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (476 mg, výťažok 51,0 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -81,4° (c = 0,40, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, s), 1,01 (3 H, s), 1,25 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,43 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,99 (3 H, s), 2,88 (1 H, dd, J = 14,8, 5,0 Hz), 3,09 (1 H, dd, J = 14,8, 7,6 Hz), 3,57 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,61 (3 H, s), 3,78 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,86 (1 H,d, J = 11,4 Hz), 3,88 (3 H, s), 4,24 (2 H,q, J = 7,4 Hz), 4,39 až 4,51 (3 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 5,01 (2 H, s), 6,31 (1 H, s), 6,65 (1 H, s), 6,97 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,00 až 7,24 (2 H, m), 7,27 až 7,45 (4 H, m), 8,05 (1 H, s) a 8,56 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3295, 1760 až 1650, 1559 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{41}H_{45}N_2O_{13}Cl$ vypočítané: 60,85 % C, 5,60 % H, 3,46 % N, nájdené: 60,82 % C, 5,63 % H, 3,38 % N.

3) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-[(karboxymetyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,3 g, 0,37 mmólov),

ktorý sa získal v príklade 155 ad 2), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3 ml) a etanole (1 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (0,56 ml) a zmes sa miešala 1 hodinu pri rovnakej teplote. Získaná zmes sa zneutralizovala 1N kyselinou chlorovodíkovou, za zníženého tlaku zahustila. K nej sa pridal etylacetát a voda a vrstvy sa oddelili. Získaná organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi metanolu s etylacetátom a za zníženého tlaku sa zahustil (50 °C). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-[(karboxymetyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (190 mg, výťažok 72,1 %) ako biele kryštály, t. t. 193,0 až 195,5 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -98,6° (c = 0,28, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,76 (3 H, s), 0,86 (3 H, s), 2,80 až 2,91 (2 H, m), 3,05 až 3,20 (2 H, m), 3,70 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,28 až 4,41 (2 H, m), 4,59 (1 H, brs), 4,75 (2 H, s), 6,11 (1 H, s), 6,41 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,10 až 7,20 (3 H, m), 7,50 až 7,60 (3 H, m), 7,77 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1 H, d, J = 1,2 Hz) a 10,32 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3800 až 2600, 1750 až 1500 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{35}H_{35}N_2O_{12}Cl$ vypočítané: 59,12 % C, 4,96 % H, 3,94 % N, nájdené: 59,23 % C, 5,23 % H, 3,78 % N.

Príklad 156

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-[(1-metyletyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1)Etylester 3-hydroxy-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 3,98 mmólov) sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (10 ml) a k tomuto roztoku sa pri teplote miestnosti pridal 1,8-diazabicyklo[5,4,0]-7-undecen (1,07 ml, 7,17 mmólov) a 2-jódpropán (0,58 ml, 5,97 mmólov). Zmes sa mieša 20 hodín prirovnakej teplote. K reakčnému roztoku sa na zneutralizovanie pridá 1N kyselina chlorovodíková, voda, potom etylacetát a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1) a za zníženého tlaku sa vysušila (50 °C). Získa sa tak etylester 3-[(1-metyletyl)oxy]-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,76 g, výťažok 65,1 %) ako biele kryštály, t. t. 122,3 až 122,4 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,43 (3 H, s), 1,45 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (3 H, s), 4,47 (2 H, q, J= 7,2 Hz), 4,95 (1 H, m), 7,61 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,36 (1 H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz) a 8,63 (1 H, d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 1717, 1574, 1532 a 1345 cm^{-1}. Pre $C_{14}H_{15}NO_6$ vypočítané: 57,34 % C, 5,16 % H, 4,78 % N, nájdené: 57,06 % C, 5,17 % H, 4,68 % N.

2) Etylester 3-[(1-metyletyl)oxy]-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,67 g, 2,28 mmólov), ktorý sa získal v príklade 156 ad 1), sa rozpustil v etylacetáte (12 ml) a vzduch sa zamenil za atmosféru dusíka. Potom sa pridá 10% paládium na uhlí (67 mg) a zavedie sa vodík. Po 2-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa katalyzátor odfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1). K výslednému hnedému oleju sa pridal etylacetát a 4N roztok kyseliny chlrovodíkovej v etylacetáte (0,57 ml). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrovali, premyli etylacetátom a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak hydrochlorid etylesteru 5-amino-3-[(1-metyletyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,53 g, 79,4 %) ako biele kryštály, t. t. 213,9 až 214,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,33 (3 H, s), 1,34 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,38 (3 H, s), 4,35 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,79 (1 H, m), 7,53 (1 H, dd, J= 8,8, 2,2 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 8,8 Hz) a 7,82 (1 H,

d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 3200 až 2600, 1719 a 1565 cm^{-1}. Pre $C_{14}H_{18}NO_4Cl$ vypočítané: 56,10 % C, 6,05 % H, 4,67 % N, nájdené: 56,14 % C, 6,13 % H, 4,67 % N.

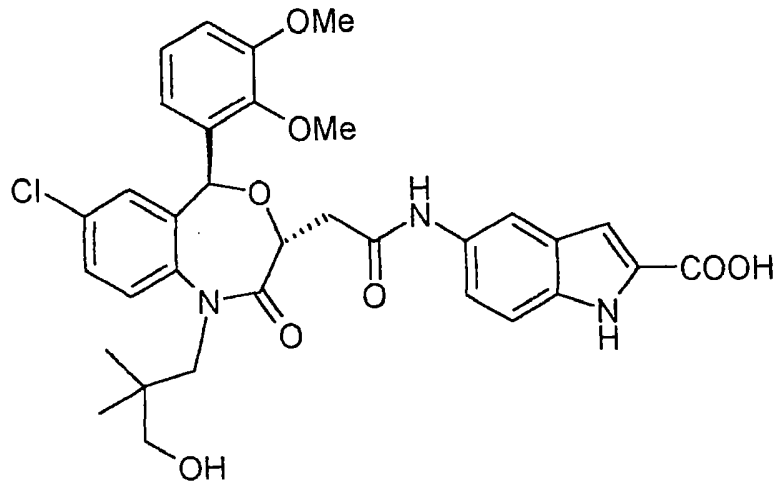
3) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (0,5 g, 0,96 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v tetrahydrofuráne (5 ml) a k získanému roztoku sa pridala jedna kvapka N,N-dimetylformamidu. Pri teplote miestnosti sa pridal tionylchlorid (0,11 ml, 1,44 mmólov). Zmes sa mieša 2 hodiny, za zníženého tlaku sa zahustí a rozpustí sa v tetrahydrofuráne (5 ml). Hydrochlorid etylester 5-amino-3-[(1-metyletyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,29 g, 0,96 mmólov), ktorý sa získal v príklade 156 ad 2), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a k získanému roztoku sa pridal trietylamín (0,34 ml, 2,40 mmólov). Pri teplote miestnostri sa prikvapkal vyššie pripravený roztok chloridu kyseliny a zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote. K tomuto reakčnému roztoku sa pridá voda a etylacetát, vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným rztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1) a za zníženého tlaku sa vysušil (50 °C). Získa sa tak etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-acetyl]amino]-3-[(1-metyletyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (459 mg, výťažok 62,4 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -89,0° (c = 0,39, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 1,38 (3 H, s), 2,03 (3 H, s), 1,40 (3 H, s), 1,43 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,02 (3 H, s), 2,86 (1 H, dd, J = 13,8, 5,8 Hz), 3,02 (1 H,dd, J = 13,8, 7,2 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,73 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 4,00 (3 H, s), 4,35 až 4,50 (3 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 4,84 (1 H, m), 6,14 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,99 (1 H, dd, J = 7,2, 1,8 Hz), 7,10 až 7,21 (2 H, m), 7,30 až 7,46 (4 H, m) a 8,00 až 8,06 (2 H, m). IČ spektrum (KBr): 3330, 1750 až 1670 a 1481 cm^{-1}. Pre

$C_{40}H_{45}N_2O_{11}Cl$ vypočítané:62,78 % C, 5,93 % H, 3,66 % N, nájdené: 62,60 % C, 6,14 % H, 3,50 % N.

4) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-[(1-metyletyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,35 g, 0,46 mmólov), ktorý sa získal v príklade 156 ad 3), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3,5 ml) a etanole (1 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (0,68 ml) a zmes sa mieša 3,5 hodiny pri 40 °C. Táto zmes sa zneutralizovala 1N kyselinou chlorovodíkovou, za zníženého tlaku sa zahustila. Pridá sa k nej etylacetát a voda a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom a za zníženého tlaku sa vysušil (50 °C). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-[(1-metyletyl)oxy]-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (183 mg, výťažok 57,6 %) ako biele kryštály, t. t. 174,2 až 174,9 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -93,8° (c = 0,39, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,77 (3 H, s), 0,86 (3 H, s), 1,29 (3 H, s), 1,32 (3 H, s), 2,86 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 3,01 až 3,21 (2 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,67 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,28 až 4,40 (2 H, m), 4,56 (1 H, brs), 4,79 (1 H, m), 6,11 (1 H, s), 6,40 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,07 až 7,61 (3 H, m), 7,75 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,09 (1 H,d, J = 1,4 Hz) a 10,23 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3700 až 2300, 1686, 1655, 1586, 1551 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{36}H_{39}N_2O_{10}Cl.0,1\ H_2O$ vypočítané: 62,04 % C, 5,67 % H, 4,02 % N, nájdené: 61,84 % C, 5,69 % H, 3,81 % N.

Príklad 157

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1H-indol-2-karboxylová kyselina



1) Etylester 5-nitro-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny (1,5 g, 6,41 mmólov) sa rozpustil v etylacetáte a vzduch sa zamenil za dusík. K tejto zmesi sa pridalo 10% paládium na uhlí (300 mg) a zaviedol sa vodík. Zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu s hexánom a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak etylester 5-amino-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny (865 mg, výťažok 66,1 %) ako hnedé kryštály, t. t. 131,6 až 132,6 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,40 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 4,39 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 6,81 (1 H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,00 až 7,05 (1 H, m) a 7,24 (1 H, d, J = 8,8 Hz). IČ spektrum (KBr): 3400 až 3090, 1696, 1532 a 1235 cm^{-1}. Pre $C_{11}H_{12}N_2O_2$ vypočítané: 64,69 % C, 5,92 % H, 13,72 % N, nájdené: 64,68 % C, 5,96 % H, 13,82 % N.

2) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v tetrahydrofuráne (10 ml) a

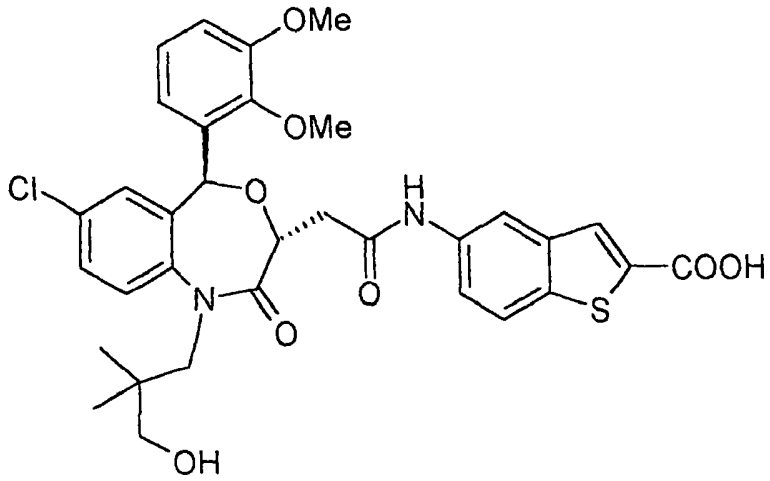
k tomuto roztoku sa pridala jedna kvapka N,N-dimetylformamidu. Pri teplote miestnosti sa pridal tionylchlorid (0,21 ml, 2,89 mmólov), zmes sa mieša 2 hodiny, za zníženého tlaku sa zahustí a rozpustí sa v tetrahydrofuráne (5 ml). Etylester 5-amino-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny (0,39 g, 1,92 mmólov), ktorý sa získal v príklade 157 ad 1), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml) a k tomuto roztoku sa pridal trietylamín (0,4 ml, 2,89 mmólov). Pri teplote miestnosti sa prikvapkal vyššie pripravený roztok chloridu kyseliny a zmes sa mieša 3 hodiny pri rovnakej teplote. K reakčnému roztoku sa pridá voda a etylacetát, vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1). Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu s hexánom a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny (860 mg, výťažok 63,3 %) ako biele kryštály, t. t. 200,5 až 200,6 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -90,9° (c = 0,32, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, s), 1,03 (3 H, s), 1,42 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,03 (3 H, s), 2,85 (1 H, dd, J = 14,2, 5,8 Hz), 3,02 (1 H, dd, J = 14,2, 6,8 Hz), 3,51 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,74 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,30 až 4,50 (3 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,31 (1 H, s), 6,64 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,07 až 7,24 (3 H, m), 7,28 až 7,39 (4 H, m), 7,85 (1 H, s), 7,96 (1 H,s) a 8,86 (1 H, brs). IČ spektrum (KBr): 3343, 1723, 1653 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{37}H_{40}N_3O_9Cl$ vypočítané: 62,93 % C, 5,71 % H, 5,95 % N, nájdené: 62,98 % C, 5,54 % H, 5,65 % N.

3) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny (0,5 g, 0,71 mmólov), ktorý sa získal v príklade 157 ad 2), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (5 ml) a etanole (1,5 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1,06 ml) a zmes sa mieša 4 hodiny pri 45 °C. Táto zmes sa zneutralizovala 1N kyselinou chloro-

vodíkovou a za zníženého tlaku sa zahustila. Pridá sa etylacetát a voda a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa prekryštalizoval zo zmesi etylacetátu s hexánom a za zníženého tlaku sa vysušil (50 °C). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetra-hydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1H-indol-2-karboxylová kyselina (860 mg, výťažok 63,3 %) ako biele kryštály, t. t. 200,5 až 200,6 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -107,2° (c = 0,29, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,63 (3 H, s), 1,01 (3 H, s), 2,80 až 3,00 (1 H, m), 3,01 až 3,15 (1 H, m), 3,20 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,33 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,57 (3 H, s), 3,64 (1 H, d, J = 11,6 Hz), 3,86 (3 H, s), 4,40 až 4,60 (2 H, m), 6,18 (1 H, s), 6,59 (1 H, s), 6,95 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,12 až 7,40 (6 H, m), 7,78 (1 H, brs), 8,14 (1 H, brs) a 9,38 (1 H, brs). IČ spektrum (KBr): 3343, 1723, 1653 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{33}H_{34}N_3O_8Cl.H_2O$ vypočítané: 60,60 % C, 5,55 % H, 6,42 % N, nájdené: 60,54 % C, 5,51 % H, 6,18 % N.

Príklad 158

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-benzotiofén-2-karboxylová kyselina



1) 2-Fluór-5-nitrobenzaldehyd (4,5 g, 26,61 mmólov) sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (45 ml) a k tomuto roztoku sa pridal uhličitan draselný (7,36 g, 53,22 mmólov). Pri teplote miestnosti sa pridal etylester tioglykolovej kyseliny (3,06 ml, 27,94 mmólov) a zmes sa mieša 1 hodinu. Zmes sa zneutralizovala 6N kyselinou chlorovodíkovou za chladenia ľadom a extrahovala etylacetátom. Organické vrstvy sa spojili a premyli vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. K výsledným surovým kryštálom sa pridal metanol, zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti a kryštály sa odfiltrujú. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo etylester 5-nitro-1-benzotiofén-2-karboxylovej kyseliny (6,36 g, výťažok 95,1 %) ako biele kryštály, t. t. 168,6 až 168,7 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,44 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 4,45 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 8,00 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,19 (1 H, s), 8,31 (1 H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz) a 8,79 (1 H, d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 1701, 1532, 1348 a 1304 cm^{-1}. Pre $C_{11}H_{10}NO_4S$ vypočítané: 52,58 % C, 3,61 % H, 5,57 % N, nájdené: 52,33 % C, 3,53 % H, 5,58 % N.

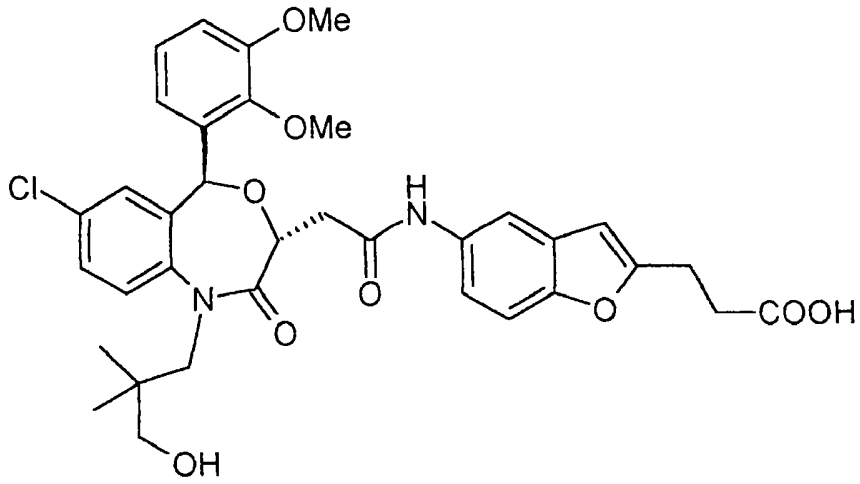
2) Etylester 5-nitro-1-benzotiofén-2-karboxylovej kyseliny (2,5 g, 9,95 mmólov), ktorý sa získal v príklade 158 ad 1), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (50 ml). Vzduch sa zamenil za atmosféru dusíka. Pridá sa 10% paládium na uhlí (1,0 g) a zavedie sa vodík. Zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti, katalyzátor sa odfiltroval a filtrát sa zahustil za zníženého tlaku. K výslednému zvyšku sa pridal etylacetát a 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (4,29 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrujú a premyjú sa etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid etylesteru 5-amino-1-benzotiofén-2-karboxylovej kyseliny (2,24 g, výťažok 87,8 %) ako biele kryštály, t. t. 205,0 až 251,1 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, CD_3OD) δ: 1,41 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 4,42 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,49 (1 H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 8,00 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 8,14 (1 H, d, J = 8,6 Hz) a 8,17 (1 H, S). IČ spektrum (KBr): 3250 až 2330, 1721, 1707, 1532, 1514 a 1294 cm^{-1}. Pre $C_{11}H_{12}NO_2SCl$ vypočítané: 51,26 % C, 4,69 % H, 5,43 % N, nájdené: 51,28 % C, 4,77 % H, 5,51 % N.

3) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v tetrahydrofuráne (10 ml). K tomuto roztoku sa pridala jedna kvapka N,N-dimetylformamidu. Pri teplote miestnosti sa pridal tionylchlorid (0,21 ml, 2,89 mmólov). Zmes sa mieša 2 hodiny, za zníženého tlaku sa zahustí a rozpustí sa v tetrahydrofuráne (5 ml). Etylester 5-amino-1-benzotiofén-2-karboxylovej kyseliny (0,5 g, 1,92 mmólov), ktorý sa získal v príklade 158 ad 2), sa suspendoval v tetrahydrofuráne (10 ml) a k tejto suspenzii sa pridal trietylamín (0,67 ml, 4,81 mmólov). Pri teplote miestnosti sa prikvapkal vyššie pripravený roztok chloridu kyseliny a zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote. K reakčnému roztoku sa pridá voda a etylacetát, vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyla vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1). Získané surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu s hexánom a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amido]-1-benzotiofén-2-karboxylovej kyseliny (1,0 g, výťažok 71,9 %) ako biele kryštály, $[\alpha]_D^{22}$ -79,6° (c = 0,43, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,97 (3 H, s), 1,02 (3 H, s), 1,42 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,02 (3 H, s), 2,88 (1 H, dd, J = 13,8, 5,4 Hz), 3,04 (1 H, dd, J = 13,8, 7,2 Hz), 3,55 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,74 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,41 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 4,38 až 4,50 (1 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 14,4 Hz), 6,32 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J= 1,8 Hz), 6,99 (1 H, dd, J = 7,6, 2,2 Hz), 7,13 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,20 (1 H, dd, J = 7,6, 2,2 Hz), 7,30 až 7,38 (2 H, m), 7,43 (1 H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,76 (1 H,d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1 H, s), 8,11 (1 H, s) a 8,21 (1 H, d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 3328, 1750 až 1650, 1481, 1283 a 1246 cm^{-1}. Pre $C_{37}H_{39}N_2O_9Cl$ vypočítané: 61,45 % C, 5,44 % H, 3,87 % N, nájdené: 61,15 % C, 5,64 % H, 3,91 % N.

4) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-benzotiofén-2-karboxylovej kyseliny (0,7 g, 0,97 mmólov), ktorý sa získal v príklade 158 ad 3), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (7 ml) a etanole (2 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1,45 ml) a zmes sa mieša 4 hodiny pri 40 °C. Potom sa zmes ochladí, zneutralizuje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, za zníženého tlaku sa zahustí, pridá sa etylacetát a voda a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu (40 ml) s hexánom (20 ml) a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-benzotiofén-2-karboxylová kyselina (0,377 g, výťažok 59,6 %) ako biele kryštály, t. t. 180,0 až 181,0 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -91,7° (c = 0,30, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,67 (3 H, s), 1,06 (3 H, s), 2,91 (1 H, dd, J = 14,6, 5,6 Hz), 3,10 (1 H, dd, J = 14,6, 8,0 Hz), 3,21 (1 H, d, J = 12,8 Hz), 3,41 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,61 (3 H, s), 3,64 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,45 až 4,60 (2 H, m), 6,21 (1 H,s), 6,63 (1 H, s), 6,99 (1 H, dd, J = 7,4, 2,6 Hz), 7,10 až 7,22 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1 H,s), 8,10 (1 H,s) a 8,24 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3600 až 2400, 1740 až 1600, 1524, 1481 a 1281 cm^{-1}. Pre $C_{33}H_{33}N_2O_8Cl.H_2O$ vypočítané: 59,06 % C, 5,26 % H, 4,17 % N, nájdené: 59,27 % C, 5,24 % H, 3,99 % N.

Príklad 159

3-[5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-benzofurán-2-yl]-propánová kyselina



1) 5-Nitro-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (4,0 g, 19,31 mmólov) sa rozpustila v tetrahydrofuráne (40 ml) ak tomuto roztoku sa pridá N-metylmorfolín (2,55 ml, 23,17 mmólov). Za chladenia ľadom sa prikvapkal etylester chlóruhličitej kyseliny (2,22 ml, 23,17 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút. Pri -40 °C sa prikvapkal roztok tetrahydridoboritanu sodného (2,19 g, 57,93 mmólov) v N,N-dimetylformamide (40 ml) a zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote. Pridala sa 1N kyselina chlorovodíková a zmes sa extrahovala etylacetátom. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Táto organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1) a za zníženého tlaku sa vysušil (50 °C). Získa sa tak (5-nitro-1-benzofurán-2-yl)-metanol (3,4 g, výťažok 91,2 %) ako svetložlté kryštály, t. t. 115,3 až 116,3 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,04 (1 H, t, J = 6,2 Hz), 4,84 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 6,83 (1 H, s), 7,55 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,23 (1 H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz) a 8,50 (1 H, d, J= 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 3517, 3108, 1507 a 1352 cm^{-1}. Pre $C_9H_7NO_4$ vypočítané: 55,96 % C, 3,65 % H, 7,25 % N, nájdené: 55,72 % C, 3,49 % H, 7,35 % N.

2) (5-Nitro-1-benzofurán-2-yl)metanol (0,19 g, 0,98 mmólov), ktorý sa získal v príklade 159 ad 1), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (4 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal oxid manganičitý (0,86 g, 9,84 mmólov) a zmes sa mieša 15 hodín pri 60 °C. Nerozpustené látky sa odfiltrovali Celitom, filtrát sa za zníženého tlaku zahustil, výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 3:1) a za zníženého tlaku sa vysušil (50 °C). Získa sa tak 2-formyl-5-nitro-1-benzofurán (0,16 g, výťažok 85,0 %) ako svetložlté kryštály. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,72 (1 H, s), 7,75 (1 H, t, J = 9,4 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 9,4, 2,2 Hz), 8,74 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 9,97 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 1696, 1524 a 1350 cm^{-1}. Pre $C_9H_5NO_4$ vypočítané: 56,55 % C, 2,64 % H, 7,33 % N, nájdené: 56,58 % C, 2,82 % H, 7,51 % N.

3) 2-Formyl-5-nitro-1-benzofurán (0,3 g, 1,57 mmólov) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (9 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal (karboetoxymetylén)-trifenylfosforán (0,57 g, 1,64 mmólov). Po 1-hodinovom miešaní sa pridala voda, zmes sa extrahuje etylacetátom a organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 3:1) a za zníženého tlaku sa vysušil (50 °C). Získa sa tak etylester (E)-3-(5-nitro-1-benzofurán-2-yl)-2-propénovej kyseliny (388 mg, výťažok 94,6 %) ako biele kryštály. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,36 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 4,30 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 6,66 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,06 (1 H, s), 7,56 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,58 1 H, d, J = 8,4 Hz), 8,29 (1 H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz) a 8,53 (1 H, d, J = 2,6 Hz). IČ spektrum (KBr): 1713, 1530 a 1348 cm^{-1}. Pre $C_{13}H_{11}NO_5$ vypočítané: 59,77 % C, 4,24 % H, 5,36 % N, nájdené: 59,82 % C, 4,08 % H, 5,38 % N.

4) Etylester (E)-3-(5-nitro-1-benzofurán-2-yl)-2-propénovej kyseliny (0,38 g, 1,46 mmólov), ktorý sa získal v príklade 159 ad 3), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (8 ml). Vzduch sa nahradí dusíkom a pridá sa 10% paládium na uhlí (60 mg). Nad reakčnú zmes sa zavedie vodík. Zmes sa mieša 4,5 hodiny pri teplote miestnosti, katalyzátor sa odfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Výsledný zvyšok

sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1). K výsledným kryštálom (231 mg) sa pridá etylacetát, potom 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (0,28 ml), zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrujú a premyjú sa etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid etylesteru 3-(5-amino-1-benzofurán-2-yl)propánovej kyseliny (0,23 g, výťažok 58,6 %) ako biele kryštály, t. t. 183,1 až 185,5 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,70 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,76 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,06 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 4,08 (2 H,q, J = 7,0 Hz), 6,71 (1 H, s), 7,21 (1 H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,54 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 7,61 (1 H, d, J = 8,4 Hz). IČ spektrum (KBr): 3300 až 2300, 1738, 1582 a 1480 cm^{-1}. Pre $C_{13}H_{16}NO_3Cl$ vypočítané: 57,89 % C, 5,98 % H, 5,19 % N, nájdené: 57,97 % C, 6,02 % H, 5,05 % N.

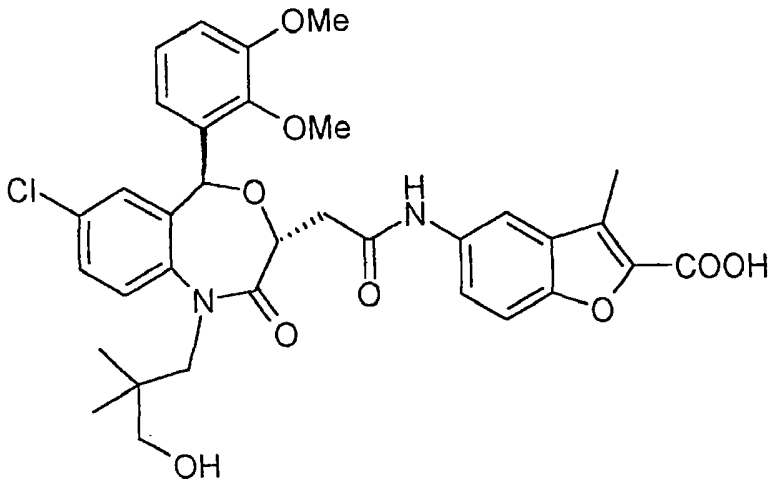
5) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (0,35 g, 0,67 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (5 ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,1 ml, 0,69 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,1 ml, 0,77 mmólov) a zmes sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote. Pridal sa hydrochlorid etylesteru 3-(5-amino-1-benzofurán-2-yl)propánovej kyseliny (0,18 g, 0,67 mmólov), ktorý sa získal v príklade 159 ad 4) a potom sa prikvapkal pyridín (0,087 ml, 1,08 mmólov). Zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote, k reakčnému roztoku sa pridala voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 3:2). Získa sa tak etylester 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-benzofurán-2-yl]propánovej kyseliny (0,45 g, výťažok 90,9 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -111,2° (c = 0,24, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, s), 1,03 (3 H, s), 1,25 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,03 (3 H, s), 2,74 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 2,83 (1 H, dd, J = 14,0, 6,0 Hz), 3,00 (1 H, dd, J = 14,4, 7,4 Hz), 3,10 (2 H, t, J = 7,0

Hz), 3,53 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,73 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,87 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,89 (3 H,s), 4,16 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 4,37 až 4,48 (1 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,31 (1 H, s), 6,38 (1 H, s), 6,64 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 7,8, 2,2 Hz), 7,08 až 7,21 (3 H, m), 7,28 až 7,40 (3 H, m) a 7,75 až 7,82 (2 H, m). IČ spektrum (KBr): 1734, 1678, 1480, 1283 a 1242 cm^{-1}. Pre $C_{39}H_{43}M_2O_{10}Cl$ vypočítané: 63,71 % C, 5,90 % H, 3,81 % N, nájdené: 63,57 % C, 5,70 % H, 3,51 % N.

6) Etylester 3-[5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-benzofurán-2-yl]propánovej kyseliny (0,24 g, 0,33 mmólov), ktorý sa získal v príklade 159 ad 5), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3 ml) a etanole (1,5 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (0,49 ml) a zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Zmes sa zneutralizovala 1N kyselinou chlorovodíkovou a za zníženého tlaku sa zahustila. Pridá sa etylacetát a voda a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu (25 ml) s hexánom (50 ml) a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak 3-[5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-1-benzofurán-2-yl]propánová kyselina (0,17 g, 78,8 %) ako biele kryštály, t. t. 207,0 až 209,0 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -123,6° (c = 0,24, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,76 (3 H, s), 2,65 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,83 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 2,98 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 3,03 až 3,21 (2 H, m), 3,51 (3 H, s), 3,68 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,27 až 4,40 (2 H, m), 4,57 (1 H, brs), 6,11 (1 H, s), 6,39 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,57 (1 H, s), 7,06 až 7,18 (3 H, s), 7,26 (1 H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,41 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1 H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 10,04 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3432, 3400 až 2500, 1740, 1690, 1651, 1530 a 1480 cm^{-1}. Pre $C_{35}H_{37}N_2O_9Cl$ vypočítané: 63,20 % C, 5,61 % H, 4,21 % N, nájdené: 63,00 % C, 5,60 % H, 4,04 % N.

Príklad 160

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metyl-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) p-Nitrofenol (9,0 g, 64,70 mmólov) sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (45 ml). Za chladenia ľadom sa pridal hydrid sodný (60%) (3,1 g, 77,64 mmólov). Po 1-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa pridal metylester 2-chlór-3-oxobutánovej kyseliny (9,35 ml, 77,64 mmólov) a zmes sa mieša 12 hodín pri teplote miestnosti. K reakčnému roztoku sa pridala 1N kyselina chlorovodíková, zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu (20 ml) s hexánom (50 ml). Získa sa tak metylester 2-[(4-nitrofenyl)-oxy]-3-oxobutánovej kyseliny (5,49 g, výťažok 33,5 %) ako biele kryštály, t. t. 87,5 až 88,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,00 (3 H, s), 3,75 (3 H, s), 7,01 (2 H, d, J = 9,6 Hz) a 8,22 (2 H, d, J = 9,6 Hz). IČ spektrum (KBr): 1759, 1734, 1671, 1593, 1508, 1350 a 1267 cm^{-1}. Pre $C_{11}H_{11}NO_6$ vypočítané: 52,18 % C, 4,38 % H, 5,53 % N, nájdené: 52,25 % C, 4,33 % H, 5,46 % N.

2) Metylester 2-[(4-nitrofenyl)-oxy]-3-oxobutánovej kyseliny (1,0 g, 3,95 mmólov), ktorý sa získal v príklade 160 ad 1), sa rozpustil v koncentrovanej kyseline sírovej (5 ml). Tento roztok sa mieša 12 hodín pri teplote miestnosti a 4 hodiny pri 40 °C. Po ochladení sa reakčný roztok naleje na zmes ľadu a vody a produkt sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 3:1). Získa sa tak metylester 3-metyl-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,48 g, výťažok 52,0 %) ako svetlé žltobiele kryštály, t. t. 156,0 až 156,5 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,66 (3 H, s), 4,02 (3 H, s), 7,65 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,38 (1 H, dd, J = 9,2, 2,2 Hz) a 8,61 (1 H, d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 1730, 1530 a 1343 cm^{-1}. Pre $C_{11}H_{xx}N_9NO_5$ vypočítané: 56,17 % C, 3,86 % H, 5,96 % N, nájdené: 56,16 % C, 3,72 % H, 6,03 % N.

3) Metylester 3-metyl-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,4 g, 1,70 mmólov), ktorý sa získal v príklade 160 ad 2), sa rozpustil v etylacetáte (5 ml). Vzduch sa nahradí za atmosféru dusíka. Pridá sa 10% paládium na uhlí (40 mg) a zavedie sa vodík. Po 1-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa katalyzátor odfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. K výslednému zvyšku sa pridal etylacetát, potom 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (0,43 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrovali a premyli etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid etylesteru 5-amino-3-metyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,39 g, výťažok 95,1 %) ako biele kryštály, t. t. 253,0 až 254,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 2,54 (3 H, s), 3,91 (3 H, s), 7,49 (1 H, dd, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,72 (1 H, d, J= 2,0 Hz) a 7,79 (1 H, d, J = 8,8 Hz). IČ spektrum (KBr): 3300 až 2300, 1726, 1709, 1595, 1526 a 1433 cm^{-1}. Pre $C_{11}H_{12}NO_3Cl$ vypočítané: 54,67 % C, 5,00 % H, 5,80 % N, nájdené: 54,53 % C, 5,00 % H, 5,92 % N.

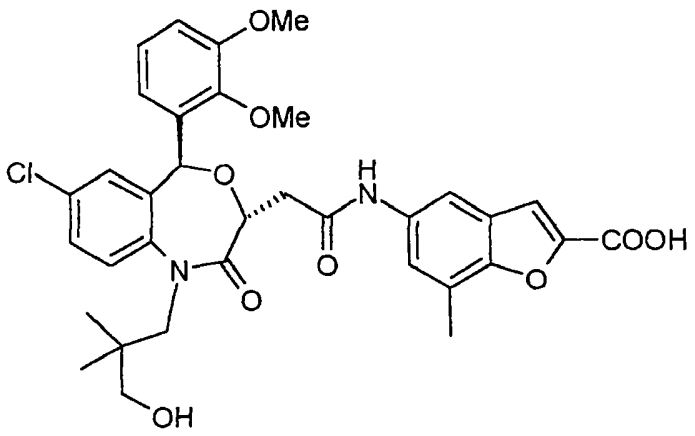
4) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (0,65 g, 1,24 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (7 ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,18 ml, 1,27 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,19 ml, 1,43 mmólov) a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Pridá sa hydrochlorid etylesteru 5-amino-3-metyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,3 g, 1,24 mmólov), ktorý sa získal v príklade 160 ad 3), a prikvapká sa pyridín (0,16 ml, 1,99 mmólov). Po 2-hodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa k reakčnému roztoku pridala voda a získaná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1). Získa sa tak etykester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,84 g, výťažok 94,6 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -95,3° (c = 0,39, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,97 (3 H,s), 1,03 (3 H, s), 2,02 (3 H, s), 2,55 (3 H,s), 2,87 (1 H, dd, J = 14,2, 6,2 Hz), 3,04 (1 H, dd, J = 14,2, 7,2 Hz), 3,55 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,74 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,98 (3 H, s), 4,40 až 4,50 (1 H, m), 4,58 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 6,32 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 7,6, 2,2 Hz), 7,11 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 až 7,23 (1 H, m), 7,27 až 7,40 (3 H, m), 7,44 (1 H,d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1 H,d, J = 2,2 Hz) a 8,08 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3337, 2959, 1721, 1680 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{37}H_{39}N_2O_{10}Cl.0,2\ H_2O$ vypočítané: 62,52 % C, 5,59 % H, 3,94 % N, nájdené: 62,53 % C, 5,61 % H, 4,02 % N.

5) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,7 g, 0,99 mmólov), ktorý sa získal v príklade 160 ad 4), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (7 ml) a etanole (3,5 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1,48 ml) a zmes

sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zmes ochladí, zneutralizuje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, za zníženého tlaku sa zahustí, pridá sa etylacetát, voda a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu (25 ml) s hexánom (10 ml) a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-3-metyl-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (0,49 g, výťažok 76,6 %) ako biele kryštály, t. t. 175,0 až 176,5 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -112,3° (c = 0,14, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,77 (3 H, s), 0,86 (3 H,s), 2,49 (3 H, s), 2,86 (2 H, d, J = 7,0 Hz), 3,07 (1 H, d, J = 10,1 Hz), 3,17 (1 H, d, J = 10,1 Hz), 3,45 (3 H, s), 3,68 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,29 až 4,40 (2 H, m), 4,56 (1 H, brs), 6,11 (1 H, s), 6,40 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 až 7,20 (3 H, m), 7,48 (1 H, dd, J = 9,2, 2,2 Hz), 7,53 až 7,62 (2 H, m), 7,74 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,08 (1 H, d, J = 2,0 Hz) a 10,20 (1 H,s). IČ spektrum (KBr): 3700 až 2400, 1705, 1690, 1659 a 1480 cm^{-1}. Pre $C_{34}H_{35}N_2O_9Cl.H_2O$ vypočítané: 61,03 % C, 5,57 % H, 4,19 % N, nájdené: 61,02 % C, 5,39 % H, 4,25 % N.

Príklad 161

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-metyl-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) o-Krezol (10 g, 92,47 mmólov) sa rozpustil v acetonitrile (100 ml) pod atmosférou argónu. Pri teplote miestnosti sa pridal chlorid horečnatý (13,2 g, 138,71 mmólov) a k výslednému roztoku sa prikvapkal trietylamín (48,3 ml, 346,77 mmólov). Potom sa pridal paraformaldehyd (20 g) a zmes sa 2,5 hodiny mieša za zahrievania pod spätným chladičom. Po ochladení sa zmes okyslila 6N kyselinou chlorovodíkovou a extrahovala etylacetátom. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušila sa bezvodým síranom sodným. Získaná organická vrstva sa za zníženého tlaku zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 8:1). Získa sa tak 2-hydroxy-3-metylbenzaldehyd (6,08 g, výťažok 48,3 %) ako svetložltý olej. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,27 (3 H, s), 6,93 (1 H, t, J = 7,4 Hz), 7,40 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 9,88 (1 H, s) a 11,27 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3500 až 2600, 1661 a 1644 cm^{-1}.

2) Dýmavá kyselina dusičná (d = 1,52) (10 ml) sa ochladila ľadom. K nej sa prikvapkal 2-hydroxy-3-metylbenzaldehyd (5,5 g, 40,40 mmólov), ktorý sa získal v príklade 161 ad 1), a zmes sa mieša 1 hodinu pri tepiote miestnosti. Reakčný roztok sa nalial do zmesi ľadu s vodou a extrahuje sa etylacetátom. Získaná organická vrstva sa premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa vyčistili chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 4:1). Získa sa tak 2-hydroxy-3-metyl-5-nitrobenzaldehyd (2,25 g, výťažok 30,7 %) ako svetložlté kryštály, t. t. 131,5 až 133,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,37 (3 H, s), 8,30 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 8,42 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 9,88 (1 H,s) a 11,89 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3400 až 2700, 1653, 1624, 1516 a 1352 cm^{-1}. Pre $C_8H_7NO_4$ vypočítané: 53,04 % C, 3,89 % H, 7,73 % N, nájdené: 53,19 % C, 3,65 % H, 7,75 % N.

3) 2-Hydroxy-3-metyl-5-nitrobenzaldehyd (1,0 g, 5,52 mmólov), ktorý sa získal v príklade 161 ad 2), sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (10 ml). K tomuto roztoku sa pridal uhličitan draselný (1,91 g, 13,80 mmólov). Pri teplote miestnosti

sa pridal etylester brómoctovej kyseliny (0,73 ml, 6,62 mmólov) a zmes sa mieša 1 hodinu a ďalších 17 hodín pri 80 °C. Potom sa zmes nechala ochladiť, pridala sa voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Získané organické vrstvy sa spoja a premyjú sa vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa vyčistili chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 6:1). Získa sa tak etylester 7-metyl-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,21 g, výťažok 15,0 %) ako svetlé žltavobiele kryštály, t. t. 124,9 až 125,5 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,45 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,67 (3 H, s), 4,48 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,62 (1 H, s), 8,17 (1 H, d, J = 2,6 Hz) a 8,46 (1 H, d, J = 2,6 Hz). IČ spektrum (KBr): 1732, 1717, 1526, 1348 a 1296 cm^{-1}. Pre $C_{21}H_{11}NO_5$ vypočítané: 57,83 % C, 4,45 % H, 5,62 % N, nájdené: 57,74 % C, 4,29 % H, 5,63 % N.

4) Etylester 7-metyl-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,4 g, 1,61 mmólov), ktorý sa získal v príklade 161 ad 3), sa rozpustil v etylacetáte (8 ml). Vzduch sa nahradil za atmosféru dusíka, pridalo sa 10% paládium na uhlí (40 mg) a zaviedol sa vodík. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odfiltroval a filtrát sa zahustil za zníženého tlaku. K výslednému zvyšku sa pridal etylacetát, potom 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (0,4 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrovali a premyli etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid etylesteru 5-amino-7-metyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,38 g, 91,4 %) ako biele kryštály, t. t. 256,0 až 258,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,34 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,54 (3 H, s), 4,38 (2 H, q, J = 7,4 Hz). 7,30 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,63 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 7,84 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3200 až 2300, 1742 a 1550 cm^{-1}. Pre $C_{12}H_{14}NO_3Cl$ vypočítané: 56,37 % C, 5,52 % H, 5,48 % N, nájdené: 56,19 % C, 5,51 % H, 5,59 % N.

5) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (0,61 g, 1,17 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (6

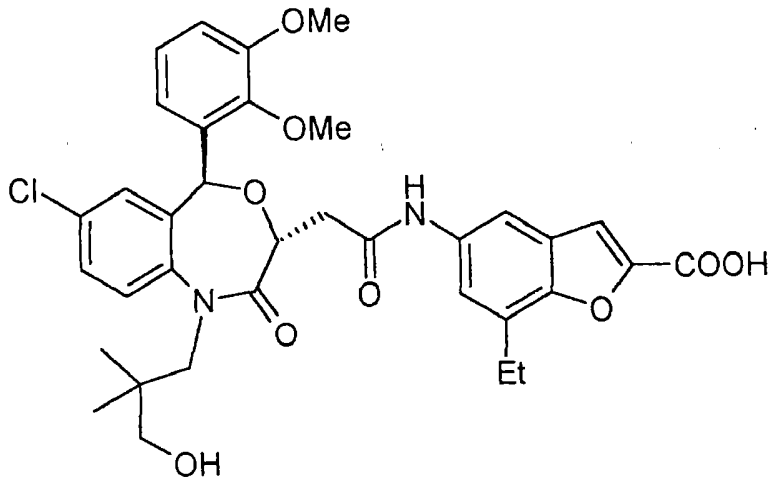
ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,17 ml, 1,20 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,18 ml, 1,139 mmólov) a zmes sa mieša 1 hodinu pri rovnakej teplote. Pridá sa hydrochlorid etylesteru 5-amino-7-metyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,3 g, 1,17 mmólov), ktorý sa získal v príklade 161 ad 4). Po 2-hodinovom miešaní pri rovnakej teplote sa k reakčnému roztoku pridala voda a získaná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1). Získa sa tak etykester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-metyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,81 g, výťažok 95,5 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -101,1° (c = 0,31, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,97 (3 H, s), 1,03 (3 H, s), 1,43 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,03 (3 H, s), 2,55 (3 H, s), 2,85 (1 H, dd, J = 14,2, 6,2 Hz), 3,01 (1 H, dd, J = 14,2, 7,0 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,74 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,90 (3H, s), 4,38 až 4,50 (2 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 6,32 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J= 2,2 Hz), 6,99 (1 H, dd, J = 7,8, 2,2 Hz), 7,11 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 až 7,25 (2 H, m), 7,30 až 7,40 (2 H, m), 7,45 (1 H, s), 7,83 (1 H, s) a 7,91 (1 H, s), IČ spektrum (KBr): 3335, 2967, 1732, 1680, 1481 a 1287 cm^{-1}. Pre $C_{38}H_{41}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 63,29 % C, 5,73 % H, 3,88 % N, nájdené: 63,20 % C, 5,66 % H, 3,76 % N.

6) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-metyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,7 g, 0,97 mmólov), ktorý sa získal v príklade 161 ad 5), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3,5 ml) a etanole (3,5 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1,46 ml) a zmes sa mieša 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zmes ochladí, zneutralizuje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, za zníženého tlaku sa zahustí, pridá sa etylacetát a voda a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla vodou

a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu (25 ml) s hexánom (10 ml) a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-acetyl]amino]-7-metyl-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (0,49 g, výťažok 77,2 %) ako biele kryštály, t. t. 180,7 až 182,0 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -120,9° (c = 0,18, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,77 (3 H, s), 0,86 (3 H,s), 2,46 (3 H, s), 2,85 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 3,07 (1 H, d, J = 10,2 Hz), 3,17 (1 H, d, J = 10,2 Hz), 3,52 (3 H, s), 3,68 (1 H, d, J = 14,8 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,27 až 4,39 (2 H, m), 4,56 (1 H, brs), 6,12 (1 H, s), 6,40 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,65 (1 H, s), 7,74 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1 H, d, J = 2,4 Hz) a 10,15 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3700 až 2300, 1726, 1692, 1655, 1545 a 1480 cm^{-1}. Pre $C_{34}H_{35}N_2O_9Cl$ vypočítané: 62,72 % C, 5,42 % H, 4,30 % N, nájdené: 62,77 % C, 5,67 % H, 4,02 % N.

Príklad 162

5-[[2-[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-etyl-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) Etylfenol (10 g, 81,85 mmólov) sa rozpustil v acetonitrile (100 ml) pod atmosférou argónu. Pri teplote miestnosti sa pridal chlorid horečnatý (11,7 g, 122,78 mmólov) a k tejto zmesi sa prikvapkal trietylamín (42,8 ml, 306,95 mmólov). Potom sa pridá paraformaldehyd (9,49 g) a zmes sa mieša 3 hodiny za zahrievania pod spätným chladičom. Po ochladení sa zmes okyslila 6N kyselinou chlorovodíkovou. Nerozpustené látky sa odfiltrovali na Celite a zmes sa extrahuje dietyléterom. Organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušila bezvodým síranom sodným. Získaná organická vrstva sa za zníženého tlaku zahustila. Získa sa hnedý olej. Dýmavá kyselina dusičná (d = 1,52) (3,39 ml, 81,85 mmólov) sa prikvapkala k ľadom ochladenému anhydridu kyseliny octovej (20 ml) a ktomuto roztoku sa postupne prikvapká vyššie získaný hnedý olej. Zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote, pridá sa vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali z metanolu. Získa sa tak 3-etyl-2-hydroxy-5-nitrobenzaldehyd (6,21 g, výťažok 38,9 %) ako svetložlté kryštály, t. t. 93,5 až 94,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,29 (3 H, t, J = 7,8 Hz), 2,78 (2 H, q, J = 7,8 Hz), 8,30 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 8,42 (1 H, d, J= 2,6 Hz), 9,99 (1 H, s) a 11,92 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3400 až 2700, 1674, 1618, 1518, 1451 a 1360 cm^{-1}. Pre $C_9H_9NO_4$ vypočítané: 55,39 % C, 4,65% H, 7,18 % N, nájdené: 55,28 % C, 4,44 % H, 7,26 % N.

2) 3-Etyl-2-hydroxy-5-nitrobenzaldehyd (3,0 g, 15,37 mmólov), ktorý sa získal v príklade 162 ad 1), sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (30 ml). K tomuto roztoku sa pridal uhličitan draseelný (4,25 g, 30,74 mmólov). Pri teplote miestnosti sa pridal etylester brómoctovej kyseliny (1,97 ml, 18,45 mmólov), zmes sa mieša 1 hodinu a potom 12 hodín pri 80 °C. Potom sa zmes ochladí, pridá sa voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Získané organické vrstvy sa spojili, premyli vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali z metanolu. Získa sa tak etylester 7-etyl-5-nitro-1-benzofurán-2-

karboxylovej kyseliny (1,73 g, výťažok 42,8 %) ako svetložltavo biele kryštály, t. t. 114,5 až 115,5 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,42 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,44 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,08 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,47 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,62 (1 H, s), 8,20 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 8,47 (1 H, d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 1732, 1532, 1348 a 1188 cm^{-1}. Pre $C_{13}H_{13}NO_6$ vypočítané: 59,31 % C, 4,98 % H, 5,32 % N, nájdené: 59,31 % C, 4,92 % H, 5,35 % N.

3) Etylester 7-etyl-5-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 3,80 mmólov), ktorý sa získal v príklade 162 ad 2), sa rozpustil v etylacetáte (10 ml). Vzduch sa zamenil za atmosféru dusíka. K tomuto roztoku sa pridá 10% paládium na uhlí (100 mg) a zavedie sa vodík. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa sfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. K výslednému zvyšku sa pridal etylacetát, potom 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (0,95 ml), zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti, kryštály sa odfiltrujú a premyjú sa etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid etylesteru 5-amino-7-etyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,93 g, výťažok 90,8 %) ako biele kryštály, t. t. 242,5 až 243,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,30 (3 H, t, J = 7,8 Hz), 1,34 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 2,94 (2 H, q, J = 7,8 Hz), 4,38 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,29 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,59 (1 H, d, J= 2,2 Hz) a 7,83 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3200 až 2300, 1717, 1580 a 1308 cm^{-1}. Pre $C_{13}H_{16}NO_3Cl$ vypočítané: 57,59 % C, 5,98 % H, 5,19 % N, nájdené: 58,04 % C, 5,97 % H, 5,25 % N.

4) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (10 ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,27 ml, 1,96 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,27 ml, 2,21 mmólov) a zmes sa mieša 1 hodinu pri rovnakej teplote. Pridal sa etylester 5-amino-7-etyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,52 g, 1,92 mmólov), ktorý sa získal v príklade 162 ad 3) a prikvapká sa pyridín (0,25 ml, 3,08 mmólov). Po 2-hodinovom miešaní pri rovnakej teplote sa k reakčnému roztoku pridala voda a produkt sa

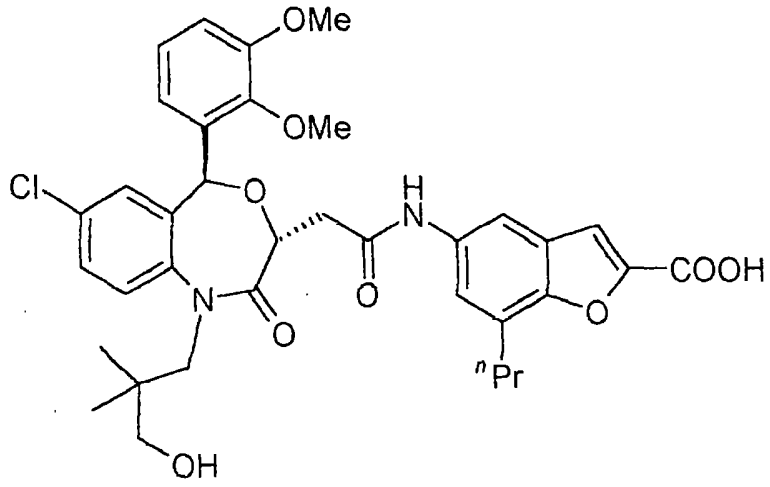
extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 3:2). Získa sa tak etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-etyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,32 g, výťažok 93,4 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -92,3° (c = 0,25, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, s), 1,03 (3 H, s), 1,34 (3 H, t, J = 7,8 Hz), 1,42 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,02 (3 H, s), 2,85 (1 H, dd, J = 14,2, 5,8 Hz), 2,96 (2 H, q, J = 7,8 Hz), 3,02 (1 H, dd, J = 14,2, 7,4 Hz), 3,54 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,74 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,34 až 4,90 (3 H, m), 4,57 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,32 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,99 (1 H, dd, J = 7,4, 1,8 Hz), 7,11 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,14 až 7,22 (2 H, m), 7,30 až 7,40 (2 H, m), 7,44 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 7,96 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 2971, 1732, 1680 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{39}H_{43}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 63,71 % C, 5,90 % H, 3,81 % N, nájdené: 63,42 % C, 5,86 % H, 3,75 % N.

5) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-etyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 1,36 mmólov), ktorý sa získal v príklade 162 ad 4), sa suspendoval v etanole (20 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (2 ml) a zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zmes ochladí, pridá sa 1N kyselina chlorovodíková (4 ml) a voda (12 ml) zmes sa mieša 3 hodinypri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrovali, premyli vodou a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak 5-[[[-[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-etyl-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (0,85 g, výťažok 93,4 %) ako biele kryštály, t. t. 188,0 až 189,0 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -116,9° (c = 0,13, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,77 (3 H, s), 0,86 (3 H, s), 1,28 (3 H, t, J = 7,6 Hz), 2,78 až 2,91 (4 H, m), 3,07 (1

H, d, J = 10,2 Hz), 3,17 (1 H, d, J = 10,2 Hz), 3,52 (3 H,s), 3,68 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,27 až 4,40 (2 H, m), 4,56 (1 H, brs), 6,11 (1 H, s), 6,40 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,05 až 7,19 (3 H, m), 7,36 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1 H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,74 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1 H, d, J = 2,0 Hz) a 10,13 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3700 až 2200, 1725, 1694, 1663, 1545 a 1478 cm^{-1}. Pre $C_{35}H_{37}N_2O_9Cl.H_2O$ vypočítané: 61,54 % C, 5,75 % H, 4,10 % N, nájdené: 61,53 % C, 5,80 % H, 4,08 % N.

Príklad 163

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepín-3-yl]acetyl]amino]-7-propyl-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) 2-Propylfenol (10 g, 73,43 mmólov) sa rozpustil v acetonitrile (100 ml) pod atmosférou argónu. Pri teplote miestnosti sa pridal chlorid horečnatý (10,5 g, 110,14 mmólov) a k tejto zmesi sa prikvapkal trietylamín (38,4 ml, 275,35 mmólov). Potom sa pridal paraformaldehyd (8,5 g) a zmes sa mieša 1,5 hodiny za zahrievania pod spätným chladičom. Po ochladení sa zmes okyslila 6N kyselinou chlorovodíkovou. Nerozpustené látky sa odfiltrovali na Celite. Filtrát sa extrahoval etylacetátom, organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušila bezvodým síranom sodným. Získaná organická vrstva

sa za zníženého tlaku zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 9:1). Získa sa tak 2-hydroxy-3-propylbenzaldehyd (10,13 g, výťažok 84,0 %) ako žltý olej. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,56 až 1,78 (2 H, m), 2,65 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 6,95 (1 H, t, J = 7,2 Hz), 7,34 až 7,45 (2 H, m), 9,88 (1 H, s) a 11,27 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3700 až 2600, 1653, 1617 a 1447 cm^{-1}.

2) Dýmavá kyselina dusičná (d = 1,52) (2,30 ml, 55,42 mmólov) sa prikvapkala k ľadom ochladenému anhydridu kyseliny octovej (21 ml). Postupne sa prikvapká 2-hydroxy-3-propylbenzaldehyd (7,0 g, 42,63 mmólov), ktorý sa získal v príklade 163 ad 1). Zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote, pridá sa vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa vyčistili chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia hexánu s etylacetátom v pomere 8:1 až 12:1). Získa sa tak 2-hydroxy-5-nitro-3-propylbenzaldehyd (5,9 g, výťažok 66,2 %) ako svetložlté kryštály, t. t. 69,5 až 70,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,00 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,60 až 1,80 (2 H, m), 2,73 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 8,28 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 9,99 (1 H, s) a 11,91 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3400 až 2400, 1661, 1624, 1537, 1447 a 1345 cm^{-1}. Pre $C_{10}H_{11}NO_4$ vypočítané: 57,41 % C, 5,30 % H, 6,70 % N, nájdené: 57,46 % C, 5,31 % H, 6,78 %N.

3) 2-Hydroxy-5-nitro-3-propylbenzaldehyd (5,9 g, 28,20 mmólov), ktorý sa získal v príklade 163 ad 2), sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (60 ml). Pridá sa uhličitan draselný (7,80 g, 56,41 mmólov). Pri teplote miestnosti sa pridal etylester brómoctovej kyseliny (3,75 ml, 33,84 mmólov). Zmes sa mieša 1 hodinu a ďalších 12 hodín pri teplote 80 °C. Potom sa zmes ochladí, pridá sa voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Získané organické vrstvy sa spoja a premyjú sa vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali z metanolu. Získa sa tak etylester 5-nitro-7-propyl-1-benzofurán-

2-karboxylovej kyseliny (2,84 g, výťažok 36,3 %) ako svetlé žltavobiele kryštály, t. t. 110,6 až 111,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,03 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,84 (2 H, m), 3,02 (2 H, t, J = 7,4 Hz), 4,47 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 7,62 (1 H, s), 8,18 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 8,47 (1 H, d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 1738, 1530, 1343 a 1196 cm^{-1}. Pre $C_{14}H_{15}NO_5$ vypočítané: 60,64 % C, 5,45 % H, 5,05 % N, nájdené: 60,57 % C, 5,38 % H, 5,09 % N.

4) Etylester 5-nitro-7-propyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,5 g, 5,41 mmólov), ktorý sa získal v príklade 163 ad 3), sa rozpustil v etylacetáte (15 ml). Vzduch sa zamení za atmosféru dusíka, pridá sa 10% paládium na uhlí (150 mg) a zavedie sa vodík. Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti, katalyzátor sa odfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. K výslednému zvyšku sa pridal etylacetát, potom sa pridá 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (1,35 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti, kryštály sa odfiltrujú a premyjú sa etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid metylesteru 5-amino-7-propyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,5 g, výťažok 97,7 %) ako biele kryštály, t. t. 200,5 až 201,5 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 DMSO-d_6) δ: 0,95 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,34 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,73 (2 H, m), 2,89 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 4,38 (2 H, q, J = 7,0 Hz), 7,31 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 7,84 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3300 až 2400, 1719, 1574 a 1306 cm^{-1}. Pre $C_{14}H_{18}NO_3Cl$ vypočítané: 59,26 % C, 6,39 % H, 4,49 % N, nájdené: 59,23 % C, 6,27 % H, 4,92 % N.

5) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N.dimetylformamide (10 ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,27 ml, 1,96 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,27 ml, 2,21 mmólov) a zmes sa mieša 1 hodinu pri rovnakej teplote. Pridá sa hydrochlorid etylesteru 5-amino-7-propyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,55 g, 1,92 mmólov), ktorý sa získal v príklade 163 ad 4), a prikvapká sa pyridín (0,25 ml, 3,08 mmólov). Po 2-hodinovom miešaní pri rovnakej teplote sa k reakčnému roztoku pridala voda a

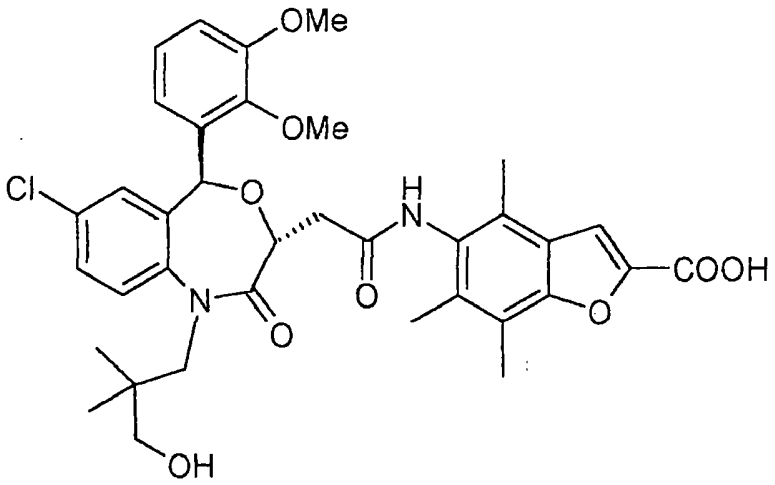
reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1). Získa sa tak etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-propyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,33 g, výťažok 92,3 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -98,3° (c = 0,25, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, s), 0,99 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,03 (3 H, s), 1,42 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,77 (2 H, m), 2,02 (3 H, s), 2,80 až 2,95 (3 H, m), 3,02 (1 H, dd, J = 14,2, 7,2 Hz), 3,63 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,74 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,36 až 4,50 (3 H, m), 4,57 (1 H,d,J= 14,0 Hz), 6,31 (1 H, s), 6,65 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,98 (1 H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,11 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,16 až 7,23 (2 H, m), 7,30 až 7,40 (2 H, m), 7,44 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a 7,95 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3335, 2967, 1732, 1680, 1481 a 1287 cm^{-1}. Pre $C_{40}H_{45}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 64,12 % C, 6,05 % H, 3,74 % N, nájdené: 63,95 % C, 6,06 % H, 3,69 % N.

6) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-propyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 1,34 mmólov), ktorý sa získal v príklade 163 ad 5), sa rozpustil v tetrahydrofuráne (4 ml) a etanole (4 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (2 ml) a zmes sa mieša 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zmes ochladí, zneutralizuje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, za zníženého tlaku zahustí a pridá sa etylacetát a voda a vrstvy sa oddelia. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu (60 ml) s hexánom (30 ml) a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak 5-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-7-pro-

pyl-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (0,79 g, výťažok 87,5 %) ako biele kryštály, t. t. 198,5 až 199,5 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -97,5° (c = 0,28, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,77 (3 H, s), 0,86 (3 H, s), 0,94 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,71 (2 H, m), 2,70 až 2,90 (4 H, m), 3,00 až 3,20 (2 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,68 (1 H, d, J = 14,0 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,27 až 4,40 (2 H, m), 4,55 (1 H, brs), 6,11 (1 H, s), 6,40 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,05 až 7,20 (3 H, m), 7,35 (1 H, d, J= 1,8 Hz), 7,56 (1 H, dd, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,63 (1 H, s), 7,74 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1 H,d, J = 21,8 Hz) a 10,12 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3600 až 2500, 1728, 1686, 1624, 1570 a 1483 cm^{-1}. Pre $C_{36}H_{39}N_2O_9Cl.0,5\ H_2O$ vypočítané: 62,83 % C, 5,86 % H, 4,07 % N, nájdené: 62,96 % C, 5,96 % H, 4,03 % N.

Príklad 164

5-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4,6,7-trimetyl-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) 1,2,4-Trimetylfenol (10,0 g, 73,43 mmólov) sa rozpustil v acetonitrile (100 ml). Pod atmosférou argónu sa pridal pri teplote miestnosti chlorid horečnatý (10,5 g, 110,14 mmólov) a potom sa prikvapkal trietylamín (38,4 ml, 275,35 mmólov). Potom sa pridá paraformaldehyd (7,5 g) a zmes sa mieša 2 hodiny za zahrievania pod spätným chladičom. Po ochladení sa zmes okyslila 6N kyselinou

chlorovodíkovou. Nerozpustené látky sa odfiltrovali na Celite. Filtrát sa extrahuje etylacetátom, organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného a vysušila bezvodým síranom sodným. Získaná organická vrstva sa za zníženého tlaku zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 20:1). Získa sa tak 2-hydroxy-3,4,6-trimetylbenzaldehyd (8,78 g, výťažok 72,8 %) ako žlté kryštály, t. t. 74,0 až 75,5 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,13 (3 H, s), 2,27 (3 H, s), 2,53 (3 H, s), 6,53 (1 H, s), 10,23 (1 H, s) a 12,30 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3400 až 2500, 1634, 1400, 1350, 1306 a 1242 cm^{-1}. Pre $C_{10}H_{12}O_2$ vypočítané: 73,15 % C, 7,37 % H, nájdené: 73,22 % C, 7,26 % H.

2) Dýmavá kyselina dusičná (d = 1,52) (2,12 ml, 51,16 mmólov) sa prikvapkala k ľadom ochladenému anhydridu kyseliny octovej (21 ml). Postupne sa pridá 2-hydroxy-3,4,6-trimetylbenzaldehyd (7,0 g, 42,63 mmólov), ktorý sa získal v príklade 164 ad 1). Zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote, potom sa pridal vodný roztok hydrogén uhličitanu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa vyčistili chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 10:1). Získa sa tak 2-hydroxy-5-nitro-3,4,6-trimetylbenzaldehyd (3,18 g, výťažok 35,7 %) ako svetložlté kryštály, t. t. 161,5 až 163,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,21 (3 H, s), 2,24 (3 H, s), 2,49 (3 H, s) a 10,29 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 1645, 1526, 1372 a 1298 cm^{-1}. Pre $C_{10}H_{11}NO_4$ vypočítané: 57,41 % C, 5,30 % H, 6,70 % N, nájdené: 57,63 % C, 5,31 % H, 6,67 % N.

3) 2-Hydroxy-5-nitro-3,4,6-trimetylbenzaldehyd (3,18 g, 15,20 mmólov), ktorý sa získal v príklade 164 ad 2), sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (32 ml). K tomuto roztoku sa pridal uhličitan draselný (4,2 g, 30,40 mmólov). Pri teplote miestnosti sa pridá etylester brómoctovej kyseliny (2,02 ml, 18,24 mmólov) a zmes sa mieša 12 hodín pri 75 °C. Potom sa zmes ochladí, pridá sa voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Získané organické vrstvy sa spoja, premyjú sa vodou a

vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali z metanolu. Získa sa tak etylester 5-nitro-4,6,7-trimetyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (2,55 g, výťažok 60,5 %) ako žltavo biele kryštály, t. t. 126,5 až 127,5 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,44 (3 H, t, J= 7,0 Hz), 2,31 (3 H, s), 2,45 (3 H, s), 2,52 (3 H, s), 4,45 (2 H, q, J = 7,0 Hz) a 7,56 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 1732, 1530 a 1200 cm^{-1}. Pre $C_{14}H_{15}NO_5$ vypočítané: 60,64 % C, 5,45 % H, 5,05 % N, nájdené: 60,50 % C, 5,37 % H, 5,04 % N.

4) Etylester 5-nitro-4,6,7-trimetyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,55 g, 5,59 mmólov), ktorý sa získal v príklade 164 ad 3), sa rozpustil v etylacetáte (25 ml). Vzduch sa zamení za atmosféru dusíka, pridá sa 10% paládium na uhlí (300 mg) a zavedie sa vodík. Zmes sa mieša 39 hodín pri 45 °C. Katalyzátor sa odfiltroval a filtrát sa za zníženého tlaku zahustil. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 2:1). Výsledné kryštály (0,92 g) sa rozpustili v etylacetáte, pridal sa 4N roztok kyseliny chlrovodíkovej v etylacetáte, zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti, kryštály sa odfiltrovali a premyli etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid etylesteru 5-amino-4,6,7-trimetyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,86 g, výťažok 54,1 %) ako biele kryštály, t. t. 265,0 až 268,0 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,34 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 2,38 (3 H, s), 2,43 (3 H, s), 2,55 (3 H, s), 4,37 (2 H, q, J = 7,0 Hz) a 7,90 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3200 až 2300, 1716, 1570, 1321, 1277 a 1208 cm^{-1}. Pre $C_{14}H_{18}NO_3Cl$ vypočítané: 59,26 % C, 6,39 % H, 4,94 % N, nájdené: 59,29 % C, 6,32 % H, 5,00 % N.

5) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (1,0 g, 1,92 mmólov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (10 ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,27 ml, 1,96 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,27 ml, 2,21 mmólov) a zmes sa

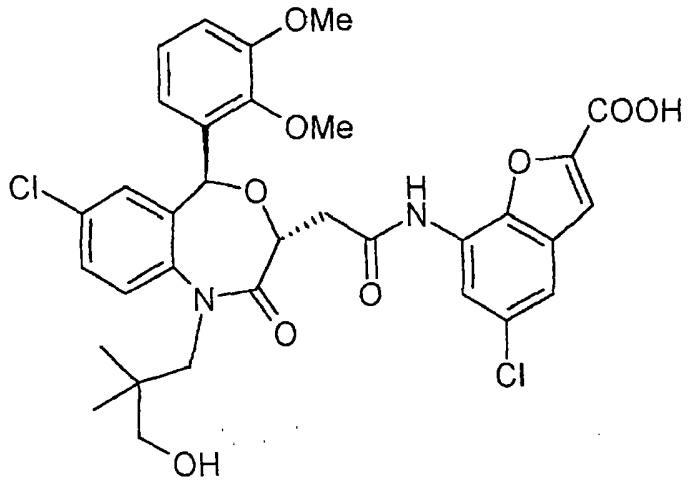
mieša 1 hodinu pri rovnakej teplote. Pridá sa hydrochlorid etylesteru 5-amino-4,6,7-trimetyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,55 g, 1,92 mmólov), ktorý sa získal v príklade 164 ad 4), a prikvapká sa pyridín (0,25 ml, 3,08 mmólov). Po 2-hodinovom miešaní pri rovnakej teplote sa k reakčnému roztoku pridala voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1:1). Získa sa tak etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4,6,7-trimetyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (1,21 g, výťažok 84,0 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -116,2° (c = 0,18, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,97 (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 1,43 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,04 (3 H, s), 2,22 (3 H, s), 2,34 (3 H, s), 2,46 (3 H, s), 2,90 (1 H, dd, J = 14,2, 4,8 Hz), 3,16 (1 H, dd, J = 14,2, 7,8 Hz), 3,56 (1 H, d, J = 13,8 Hz), 3,63 (3 H, s), 3,73 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,88 (1 H, d, J= 11,0 Hz), 3,90 (3 H, s), 4,35 až 4,62 (4 H, m), 6,32 (1 H, s), 6,67 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,00 (1 H,dd, J = 7,6, 2,2 Hz), 7,10 až 7,24 (2 H, m), 7,30 až 7,39 (2 H, m) a 7,48 až 7,53 (2 H, m). IČ spektrum (KBr): 3227, 2965, 1732, 1678 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{40}H_{45}N_2O_{10}Cl$ vypočítané: 64,12 % C, 6,05 % H, 3,74 % N, nájdené: 63,88 % C, 6,07 % H,, 3,82 % N.

6) Etylester 5-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4,6,7-trimetyl-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,9 g, 1,20 mmólov), ktorý sa získal v príklade 164 ad 5), sa suspendoval v tetrahydrofuráne (4,5 ml) a etanole (4,5 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1,8 ml) a zmes sa miešala 1,5 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zmes ochladila, pridá sa 1N kyselina chlorovodíková (3,6 ml) a voda (5,4 ml) a zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Kryštály sa odfiltrovali, premyli vodou a za zníženého tlaku sa vysušili (50 °C). Získa sa tak 5-[[2-[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfernyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]ace-

tyl]amino]-4,6,7-trimetyl-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (0,72 g, výťažok 87,6 %) ako biele kryštály, t. t. 246,0 až 248,0 °C. $[\alpha]_D^{22}$ -127,5° (c = 0,30, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,78 (3 H, s), 0,87 (3 H, s), 2,15 (3 H, s), 2,28 (3 H, s), 2,39 (3 H, s), 2,83 až 2,93 (2 H, m), 3,00 až 3,21 (2 H, m), 3,53 (3 H, s), 3,67 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,85 (3 H, s), 4,28 až 4,42 (2 H, m), 4,59 (1 H, brs), 6,13 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 7,10 až 7,27 (3 H, m), 7,45 až 7,60 (1 H, m), 7,63 až 7,75 (2 H, m) a 9,49 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3700 až 2300, 1719, 1647 a 1481 cm^{-1}. Pre $C_{36}H_{39}N_2O_9Cl.1,6\ H_2O$ vypočítané: 61,07 % C, 6,01 % H, 3,96 % N, nájdené: 60,67 % C, 5,98 % H, 4,36 % N.

Príklad 165

7-[[[(3R,5S)-7-Chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-5-chlór-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina



1) Dýmavá kyselina dusičná (d = 1,52) (5,4 ml, 124,55 mmólov) sa prikvapkala k anhydridu kyseliny octovej (30 ml), ktorý sa ochladil na -10 °C. Postupne sa pridá 5-chlórsalicylaldehyd (15 g, 95,80 mmólov). Po 2-hodinovom miešaní pri rovnakej teplote sa pridal vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a zmes sa extrahuje etylacetátom. Získaná organická vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušila bezvodým síranom

sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok (12,9 g) sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (50 ml) pod atmosférou argónu. Pridal sa uhličitan draselný (17,7 g, 128,00 mmólov). Pri teplote miestnosti sa pridal etylester brómoctovej kyseliny (7,8 ml, 70,40 mmólov) a zmes sa mieša 1 hodinu a potom ďalších 17 hodín pri 80 °C. Po ochladení sa pridala voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organické vrstvy sa spoja a premyjú sa vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa premyli metanolom a za zníženého tlaku sa vysušili. Získa sa tak etylester 5-chlór-7-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny [2,3 g, výťažok 8,9 % (2 stupne)] ako svetlé žltavobiele kryštály, t. t. 111,0 až 111,5 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,46 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 4,49 (2 H, q, J = 7,4 Hz), 7,59 (1 H, s), 8,00 (1 H, d, J = 2,2 Hz) a8,29 (1 H,d, J = 2,2 Hz). IČ spektrum (KBr): 1721, 1572, 1539, 1352, 1318 a 1190 cm^{-1}. Pre $C_{11}H_8NO_5Cl$ vypočítané: 49,00 % C, 2,99 % H, 5,19 % N, nájdené: 48,91 % C, 2,75 % H, 5,22 % N.

2) Etylester 5-chlór-7-nitro-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,7 g, 2,60 mmólov), ktorý sa získal v príklade 165 ad 1), sa rozpustil v etylacetáte (10 ml). Vzduch sa zamení za dusík, pridá sa 10% paládium na uhlí (70 mg) a zavedie sa vodík. Zmes sa mieša 7 hodín pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa odfiltroval, pridal sa 4N roztok kyseliny chlorovodíkovej v etylacetáte (0,65 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti, kryštály sa odfiltrujú a premyjú sa etylacetátom. Vysušenie za zníženého tlaku (50 °C) poskytlo hydrochlorid etylesteru 7-amino-5-chlór-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,58 g, výťažok 80,8 %) ako biele kryštály, t.t. 179,5 až 180,5 °C. ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,33 (3 H, t, J = 6,8 Hz), 4,36 (2 H, q, J = 6,8 Hz), 6,72 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 7,61 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3600 až 1900, 1721, 1705, 1574, 1304 a 1196 cm^{-1}. Pre $C_{11}H_{11}NO_3Cl_2.0,4\ H_2O$ vypočítané: 46,63 % C, 4,20 % H, 4,94 % N, nájdené: 46,91 % C, 4,29 % H, 4,97 % N.

3) (3R,5S)-1-(3-Acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina (0,85 g, 1,63 mmó-

lov), ktorá sa získala v príklade 1 ad 1), sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (8,5 ml) pod atmosférou argónu. Za chladenia ľadom sa pridá trietylamín (0,23 ml, 1,66 mmólov) a izobutylester kyseliny chlórmravčej (0,24 ml, 1,87 mmólov) a zmes sa mieša 1 hodinu pri rovnakej teplote. Pridal sa hydrochlorid etylesteru 7-amino-5-chlór-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,45 g, 1,63 mmólov), ktorý sa získal v príklade 165 ad 2), a prikvapkal sa pyridín (0,21 ml, 2,61 mmólov). Zmes sa mieša 2 hodiny pri rovnakej teplote. K reakčnému roztoku sa pridala voda a tento roztok sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyla 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledný zvyšok sa vyčistil chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 3:2). Získa sa tak etylester 7-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-5-chlór-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,98 g, výťažok 81,0 %) ako bezfarebná pena, $[\alpha]_D^{22}$ -156,9° (c = 0,30, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (3 H, s), 1,04 (3 H, s), 1,42 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,02 (3 H, s), 2,96 (1 H, dd, J = 14,6, 5,8 Hz), 3,18 (1 H, dd, J = 14,6, 7,6 Hz), 3,56 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,74 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 11,0 Hz), 3,89 (3 H, s), 4,43 (2 H, q, J = 7,2 Hz), 4,45 až 4,55 (1 H, m), 4,63 (1 H, d, J = 14,2 Hz), 6,31 (1 H, s), 6,66 (1 H, s), 6,96 (1 H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,08 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,18 (1 H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,35 (3 H, brs), 7,44 (1 H,s) a 8,38 (2 H, s). IČ spektrum (KBr): 3299, 2969, 1738, 1669, 1481, 1244 a 1188 cm^{-1}. Pre $C_{37}H_{38}N_2O_{10}Cl_2$ vypočítané: 59,92 % C, 5,16 % H, 3,78 % N, nájdené: 59,65 % C, 5,02 % H, 3,66 % N.

4) Etylester 7-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-5-chlór-1-benzofurán-2-karboxylovej kyseliny (0,8 g, 1,08 mmólov), ktorý sa získal v príklade 165 ad 1), sa suspendoval v etanole (16 ml). Pri teplote miestnosti sa pridal 2N vodný roztok hydroxidu sodného (1,62 ml) a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Na okyslenie zmesi sa pridá 1N kyselina chlorovodíková, zmes sa za zníženého tlaku zahustila a zvyšok sa extrahuje etylacetátom. Organická

vrstva sa premyla vodou a vodným nasýteným roztokom chloridu sodného. Získaná organická vrstva sa vysušila bezvodým síranom sodným a za zníženého tlaku sa zahustila. Výsledné surové kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetátu (20 ml) s hexánom (40 ml). Získa sa tak 7-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-5-chlór-1-benzofurán-2-karboxylová kyselina (0,74 g, kvantitatívny výťažok) ako biele kryštály, t. t. 179,2 až 180,2 °C, $[\alpha]_D^{22}$ -139,8° (c = 0,25, metanol). ^{1}H-NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,77 (3 H, s), 0,86 (3 H, s), 2,98 až 3,20 (4 H, m), 3,52 (3 H, s), 3,69 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 3,84 (3 H, s), 4,29 až 4,41 (2 H, m), 4,56 (1 H, brs), 6,12 (1 H, s), 6,40 (1 H, d, J= 2,2 Hz), 7,00 až 7,16 (3 H, m), 7,50 až 7,60 (2 H, m), 7,65 (1 H, s), 7,74 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 (1 H, d, J = 1,8 Hz) a 10,60 (1 H, s). IČ spektrum (KBr): 3500 až 2300, 1732, 1705, 1651, 1530, 1483 a 1291 cm^{-1}. Pre $C_{33}H_{32}N_2O_9Cl_2$.AcOEt vypočítané: 58,50 % C, 5,31 % H, 3,69 % N, nájdené: 58,40 % C, 5,33 % H, 3,81 % N.

Preparačný príklad

Činidlo pre lipidémiu, ktoré ako účinnú látku obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu, sa môže vyrobiť napríklad podľa nasledujúceho predpisu.

1. Tobolka

1)	3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina	10 mg
2)	Laktóza	90 mg
3)	Mikrokryštalická celulóza	70 mg
4.	Stearát horečnatý	10 mg
	1 tobolka	180 mg

Zložky as 1), 2) a 3) a 1/2 zložky 4) sa prehnetnú a potom sa granulujú. K tejto zmesi sa pridá zostávajúca časť zložky ad 4) a všetko sa zataví do želatínovej tobolky.

2. Tableta

1)	3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina	10 mg
2)	Laktóza	35 mg
3)	Kukuričný škrob	150 mg
4)	Mikrokryštalická celulóza	30 mg
5)	Stearát horečnatý	5 mg
	1 tableta	230 mg

Zložky ad 1), 2), 3), 2/3 zložky 4) a 1/2 zložky 5) sa prehnetnú a potom sa granulujú. K tejto zmesi sa pridá zostávajúca časť zložky ad 4) a ad 5) a všetko sa tvarovaním za tlaku premení na tablety.

3. Injektovateľný prípravok

1)	3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]-acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina	10 mg
2)	Inozitol	100 mg
3)	Benzylalkohol	20 mg
	1 ampula	130 mg

Zložky ad 1), 2) a 3) sa rozpustia v destilovanej vode pre injekcie na celkový objem 2 ml, ktorý sa zataví do ampulky. Všetky stupne sa uskutočňujú za sterilných podmienok.

Testovací príklad 1

Aktivita inhibovania syntézy skvalénu
Spôsob testu

Aktivita inhibovania syntézy skvalénu sa merala použitím enzýmového roztoku, ktorý sa získal podľa spôsobu prípravy, ktorý sa opisuje nižšie:

Enzýmový roztok (0,8 μg proteínu), ktorý sa pripravil podľa nasledujúceho spôsobu prípravy, sa pridal k roztoku obsahujúcemu 5 μM [1-^{3}H]-farnezyl-difosforečnanu (špecifická aktivita 25 μ(Ci/mol), 1 mM NADPH (redukovaný typ nikotínamid-adenín-dinukleotid-fosfátu), 5 mM $MgCl_2$, 6 mM glutationu, 100 mM tlmivého roztoku fosforečnanu draselného (pH 7,4) a testované liečivo (pridané ako vodný roztok alebo DMSO roztok) (celkové množstvo 50 μl), ktorý sa nechá reagovať 45 minút pri 37 °C. Pridá sa 150 μl roztoku zmesi chloroformu a metanolu (1:2), aby sa reakcia zastavila. Potom sa pridá 50 μl chloroformu a 50 μl 3N roztoku hydroxidu sodného. Zmieša sa 50 μl chloroformovej vrstvy (spodná vrstva), ktorá obsahuje reakčný produkt, ktorého hlavnou zložkou je skvalén a 3 ml toluénovej rady kvapalného scintilátora. Jeho rádioaktivita sa zmeria kvapalinovým scintilačným počítačom.

Aktivita inhibovania syntézy skvalénu sa uviedla ako koncentrácia, pri ktorej je 50 % rádioaktivity obsiahnuté v chloroformovej vrstve (IC_{50}, molárna koncentrácia (M)). Výsledky sa uvádzajú v tabuľke 1.

Príprava ľudského enzýmového roztoku

Ľudská hepatická rakovinová bunka HepG2 (asi 1.10^9 buniek) sa nechala rásť v Dulbeccom modifikovanom Eagleho médiu (37 °C, v prítomnosti 5 % CO_2), ktoré obsahuje 10% hovädzie plodové sérum. Výsledné bunky sa suspendovali v 10 ml ľadom ochladeného tlmivého roztoku [100mM tlmivý roztok fosforečnanu draselného (pH 7,4), 30mM nikotínamid, 2,5mM $MgCl_2$] a rozbili pôsobením

ultrazvuku (30 sekúnd, dvakrát). Výsledný sonikát sa odstreďoval pri 10 000 x g počas 20 minút (4 °C). Výsledný supernatant sa odstreďoval pri 105 000 x g počas 90 minút (4 °C), potom sa sediment suspendoval v ľadom ochladenom 100mM tlmivom roztoku fosforečnanu draselného (pH 7,4) a opäť odstreďoval pri 105 000 x g počas 90 minút (4 °C). Tento roztok sa suspendoval v ľadom ochladenom 100mM tlmivom roztoku fosforečnanu draselného (pH 7,4) (koncentrácia proteínu asi 4 mg/ml), ktorý sapoužil ako enzýmový roztok.

Tabuľka 1

Zlúčenina č. (príklad č.)	Inhibičná aktivita (IC_{50}, 10^0M)
2	54
18	10
23	99
24	170
26	25
30	9,1
35	120
37	94
53	40
55	16
60	50
61	21
64	37

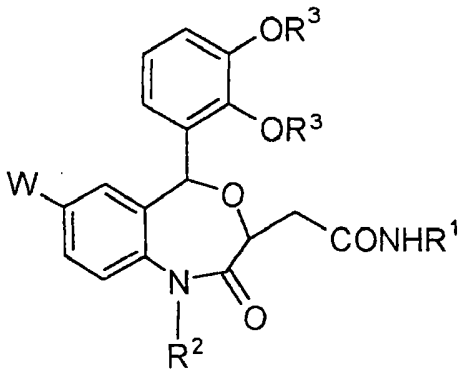
Ako je z vyššie uvedených výsledkov zrejmé, predložené zlúčeniny majú vynikajúcu aktivovať syntézu skvalénu.

Predložené zlúčeniny majú aktivitu inhibovať syntézu skvalénu, aktivitu znižovať cholesterol a aktivitu znižovať triglyceridy, sú užitočné ako činidlo na znižovanie lipidov na predchádzanie a/alebo liečenie hyperlipidémie a sú užitočné tiež na predchádzanie a/alebo liečenie aterosklerózy.

PP 1760-2002

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



(I),

v ktorom R^1 znamená prípadne substituovanú 1-karboxyetylovú skupinu, prípadne substituovanú karboxyalkylovú skupinu s alkylovou skupinou s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú alkylsulfonylovú skupinu s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovanú (karboxy-cykloalkyl)-alkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej skupine a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine alebo skupinu všeobecného vzorca —X^1—X^2—Ar—X^3—X^4—COOH, v ktorom skupina X^1 i X^4 znamená väzbu alebo prípadne substituovanú alkylénovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupina X^2 i X^3 znamená väzbu, skupinu —O— alebo —S— a Ar znamená prípadne substituovanú dvojväzbovú aromatickú skupinu s tým, že ak X^1 znamená väzbu, X^2 znamená väzbu, a ak X^4 znamená väzbu, X^3 znamená väzbu, R^2 znamená alkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú alkanoyloxyskupinou a/alebo hydroxylovou skupinou, R^3 znamená nižšiu alkylovú skupinu a W znamená atóm halogénu s tým, že ak R^1 znamená prípadne substituovanú 1-karboxyetylovú skupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka, 4-karboxycyklohexylmetylovú skupinu alebo 4-karboxymetylfenylovú skupinu, R^2 znamená alkylovú skupinu s 3

až 6 atómami uhlíka, ktorá má alkanoyloxyskupinu a/alebo hydroxylovú skupinu alebo jej soľ.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom R^1 znamená 3-karboxypropylovú skupinu, 1-karboxyetylovú skupinu, prípadne substituovanú alkylsulfonylovú skupinu s alkylovou skupinou s rovným reťazcom s 3 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú (karboxy-cykloalkyl)-alkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej skupine a s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine, prípadne substituovanú (karboxyfuryl)-alkylovú skupinu, prípadne substituovanú karboxy-arylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine, (karboxy-alkyl)-arylovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine alebo (karboxy-alkyl)-aralkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 7 až 14 atómami uhlíka v aralkylovej skupine.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom R^1 znamená prípadne substituovanú (karboxy-alkyl)-arylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine.

4. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom R^1 znamená prípadne substituovanú (karboxy-alkyl)-arylovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine a so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej skupine.

5. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom R^1 znamená prípadne substituovanú (karboxy-alkyl)-fenylovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine.

6. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom R^1 znamená prípadne substituovanú (karboxyfuryl)-alkylovú skupinu.

7. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom R^2 znamená alkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorá má alkanoyloxyskupinu a/alebo hydroxylovú skupinu.

8. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom R^2 znamená alkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorá má prípadne 1 až 3 substituenty, ktoré sa vyberú z hydroxylovej skupiny, acetoxyskupiny, propionyloxyskupiny, *terc*-butoxykarbonyloxy skupiny a palmitoyloxyskupiny.

9. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom R^2 znamená 2,2-dimetylpropylovú, 3-hydroxy-2,2-dimetylpropylovú alebo 3-acetoxy-2,2-dimetylpropylovú skupinu.

10. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom R^3 znamená metylovú skupinu.

11. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom W znamená atóm chlóru.

12. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom poloha 3 má R-konfiguráciu a poloha 5 má S-konfiguráciu.

13. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je:

(3R,5S)-N-propánsulfonyl-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetamid alebo jeho soľ,

(2R)-2-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminopropiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfernyl)-1-(2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ alebo

4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminobutánová kyselina alebo jej soľ.

14. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je:

trans-4-[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl-1-cyklohexánkarboxylová kyselina alebo jej soľ,

trans-4-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl-1-cyklohexánkarboxylová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylfenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metylfenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]-fenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxy-2,2-dimetylpropyl)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminometyl]-fenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ,

4-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]butánová kyselina alebo jej soľ,

5-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-metoxyfenyl]pentánová kyselina alebo jej soľ alebo

5-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]pentánová kyselina alebo jej soľ.

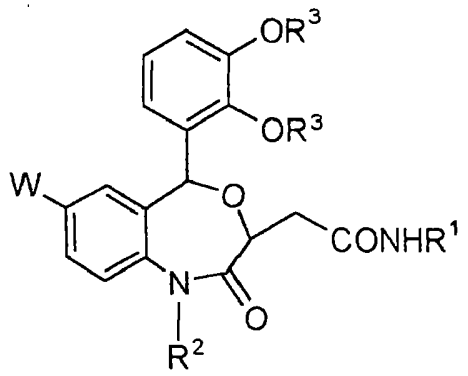
15. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je:

2-[2-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxypropyl-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-etyl]furán-3-karboxylová kyselina alebo jej soľ,

3-[3-[[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]amino]-4-fluórfenyl]propiónová kyselina alebo jej soľ alebo

3-[3-[[(3R,5S)-7-chlór-5-(2,3-dimetoxyfenyl)-1-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]aminofenyl]-propiónová kyselina alebo jej soľ.

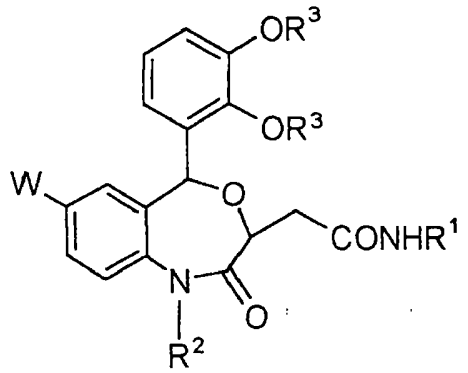
16. Proliečivo zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I),

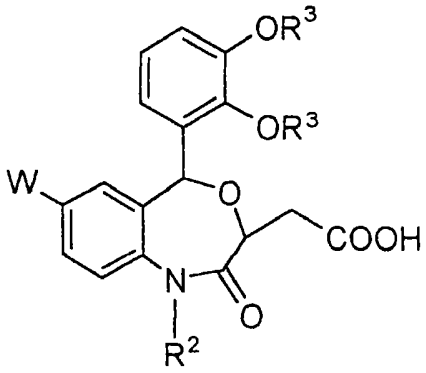
pričom každý symbol znamená ako sa uvádza v nároku 1, alebo jej soli.

17. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I),

v ktorom každý symbol znamená ako sa uvádza v nároku 1 alebo jej soli, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechá zreagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



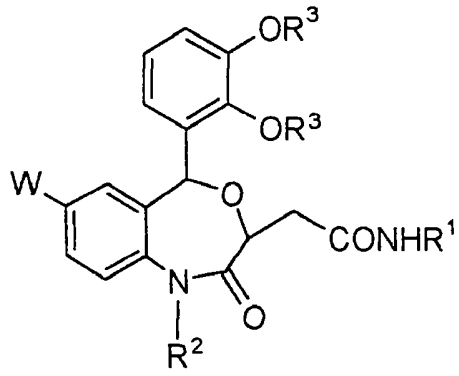
(II),

v ktorom každý symbol znamená ako sa uvádza v nároku 1, alebo jej soľ alebo reaktívny derivát karboxylovej skupiny so zlúčeninou všeobecného vzorca

$$H_2N—R^1,$$

v ktorom každý symbol zanemá ako sa uvádza v nároku 1, alebo jej soli.

18. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I



(I),

v ktorom každý symbol znamená ako sa uvádza v nároku 1, alebo jej soľ alebo jej proliečivo.

19. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je inhibítorom syntézy skvalénu.

20. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je činidlom znižujúcim triglyceridy.

21. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je činidlom znižujúcim lipidy.

22. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je činidlom na predchádzanie a/alebo liečenie hyperlipidémie.

23. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 18, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je činidlom zvyšujúcim lipoproteínový cholesterol s vysokou hustotou.

24. Spôsob inhibovania syntézy skvalénu u cicavca, ktorý to potrebuje, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uvedenému cicavcovi podáva efektívne množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej soli alebo jej proliečiva.

25. Spôsob znižovania triglyceridov u cicavca, ktorý to potrebuje, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že sa uvedenému cicavcovi podáva efektívne množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej soli alebo jej proliečiva.

26. Spôsob znižovania lipidu u cicavca, ktorý topotrebuje, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uvedenému cicavcovi podáva efektívne množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej soli alebo jej proliečiva.

27. Spôsob predchádzania a/alebo liečenia hyperlipidémie u cicavca, ktorý to potrebuje, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uvedenému cicavcovi podáva efektívne množstvo zlúčeninypodľa nároku 1 alebo jej soli alebo jej proliečiva.

28. Spôsob zvyšovania lipoproteín-cholesterolu s vysokou hustotou u cicavca, ktorý to potrebuje, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uvedenému cicavcovi podáva efektívne množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej soli alebo jej proliečiva.

29. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej soli alebo jej proliečiva na výrobu inhibítora syntézy skvalénu.

30. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej soli alebo jej proliečiva na výrobu činidla znižujúceho triglyceridy.

31. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej soli alebo jej proliečiva na výrobu činidla znižujúceho lipid.

32. Použitie zlúčeniny podľa nároou 1 alebo jej soli alebo jej proliečiva na výrobu činidla na predchádzanie a/alebo liečenie hyperlipidémie.

33. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej soli alebo jej proliečiva na výrobu činidla zvyšujúceho lipoproteín-cholesterol s vysokou hustotou.