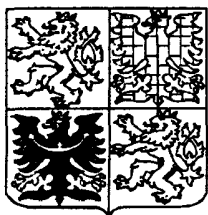


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 22.12.95
(32) 23.12.94
(31) 94/362713
(33) US
(40) 11.09.96

(21) 3447-95

(13) A3

6(51)

C 07 D 267/12

C 07 D 281/08

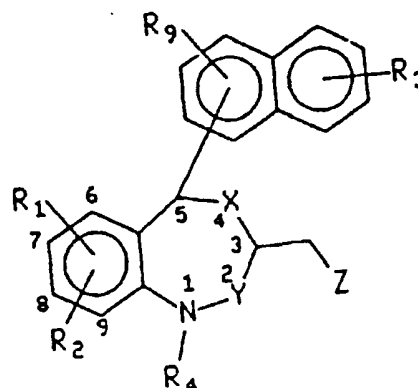
A 61 K 31/55

(71) PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Hamanaka Ernest S., Gales Ferry, CT, US;
Hawkins Joel M., Old Lyme, CT, US;
Hayward Cheryl M., Pawcatuk, CT, US;

(54) Benzazepinony a farmaceutické prostředky na jejich bázi

(57) Benzazepinony obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají specifický význam jako takové a pro léčbu různých chorob, jakož i farmaceutické prostředky na jejich bázi. Tyto sloučeniny jsou inhibitory skvalen synthetasy a jako takové jsou užitečné zejména jako hypocholesterolemická a antitherosklerotická činidla.



(I)

3447-95

č.j.	0 4 8 5 0 1
DOŠLO	
3 VII 96	
UŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	
PŘÍL.	

- 1 -

01-2345-95-Ho

Benzazepinony a farmaceutické prostředky na jejich bázi

Oblast techniky

Vynález se týká benzazepinonů, které jsou inhibitory syntézy cholesterolu, farmaceutických prostředků obsahujících tyto inhibitory a použití těchto inhibitorů pro léčení hypercholesterolemie a aterosklerosy u savců.

Dosavadní stav techniky

Hladina cholesterolu v plasmě byla pozitivně korelována s výskytem klinických příhod spojených s koronární chorobou srdce (CHD). Farmakologické intervence snižující hladinu cholesterolu u savců mají tedy prospěšný účinek na CHD. Zejména snížená hladina nízkohustotního lipoproteinového (LDL) cholesterolu je spojována se snížením aterosklerosy a snížením rizika CHD. Díky tomu jsou hypolipidemická činidla používána buď při monoterapii nebo při kombinované terapii účinná pro snížení hladiny LDL cholesterolu v plasmě a následkem toho tedy také snížení rizika CHD.

Metabolismus cholesterolu u savců zahrnuje sérii drah zahrnující absorpci cholesterolu v tenkém střevu, biosyntézu cholesterolu v četných tkáních (zejména v jaterní tkáni a tkáni tenkého střeva), biosyntézu žlučové kyseliny v játrech a reabsorpci v tenkém střevu, syntézu plasmových lipoproteinů obsahujících cholesterol v játrech a střevech, katabolismus plasmových lipoproteinů obsahujících cholesterol v játrech a extrahepatických tkáních a sekreci cholesterolu a žlučových kyselin v játrech.

Syntéza cholesterolu probíhá v mnoha tkáních, ale zejména v játrech a střevech. Jedná se o víceetapový postup vycházející z acetyl-koenzymu A, který je katalyzován sérií enzymů zahrnujících hydroxymethylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktasu, HMG-CoA syntasu, skvalen syntetasu, skvalen epoxidasu, skvalen cyklastu a lanosterol demethylasu. Inhibice katalýzy těchto enzymů nebo blokování exprese genu HMG-CoA reduktasy je považována za účinný prostředek pro snížení biosyntézy cholesterolu, který může vést ke snížení hladiny cholesterolu. Proto jsou tyto prostředky označovány názvem "inhibitory syntézy cholesterolu". Tak například jsou známy inhibitory HMG-CoA reduktasy (například lovastatin, simvastatin, pravastatin a fluvastatin), kterých se používá pro léčbu hypercholesterolemie.

V pokynech nedávného Národního výchovného programu o cholesterolu (National Cholesterol Education Program) se doporučuje agresivní terapie na snížení lipidů u pacientů, u nichž se již vyskytly kardiovaskulární choroby nebo u nichž se vyskytují četné faktory, které je zařazují do ohrožené skupiny.

Pod označením "inhibitory skvalen syntetasy" se rozumějí sloučeniny inhibující kondenzaci dvou molekul farnesyldifosfátu na skvalen, což je reakce, která je katalyzována enzymem skvalen syntetase. Taková inhibice se snadno stanoví standardními zkušebními metodami, které jsou známy odborníkům v tomto oboru (Meth. Enzymol. 1969; 15: 393 až 454 a Meth. Enzymol. 1985; 110: 359 až 373 a citace uvedené v těchto publikacích). Souhrn inhibitorů skvalen-syntetasy je uveden v publikaci Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861 až 864. V EP 0 567 026 A1 jsou popsány deriváty 4,1-benzoxazepinu, jakožto inhibitory skvalen syntasy a jejich použití při léčení hypercholesterolemie a jako fungicidů. V EP 0 645 378 A1 jsou popsány kondenzované

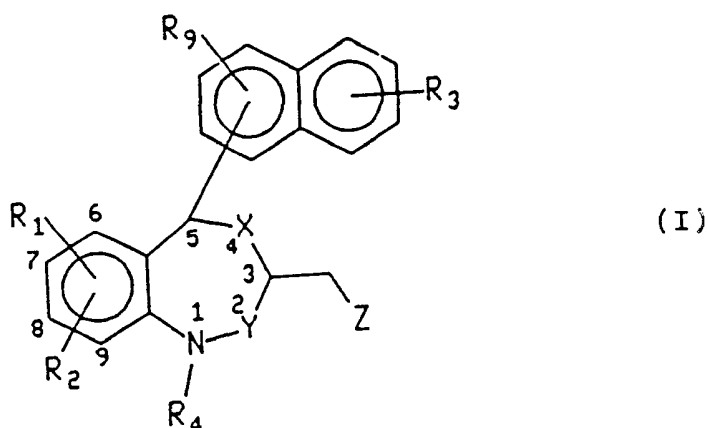
sedmi- nebo osmičlenné heterocykly, jakožto inhibitory skvalen synthetasy a jejich použití při léčení nebo prevenci hypercholesterolemie a fungálních infekcí. V EP 0 645 377 A1 jsou popsány deriváty benzoxazepinu, jakožto inhibitor skvalen synthetasy, které jsou užitečné při léčení hypercholesterolemie nebo koronární sklerosy. V EP 0 611 749 A1 jsou popsány deriváty substituované amové kyseliny, které jsou užitečné při léčení arteriosklerosy.

Přestože je tedy známa řada terapií hypercholesterolemie, přetrvává v tomto oboru potřeba vyvinout alternativní terapie.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové sloučeniny představující inhibitory syntézy cholesterolu, které jsou užitečné při léčení hypercholesterolemie a atherosklerosy.

Konkrétněji jsou předmětem vynálezu benzazepinony, tj. benzoxazepinony a benzothiazepinony obecného vzorce I



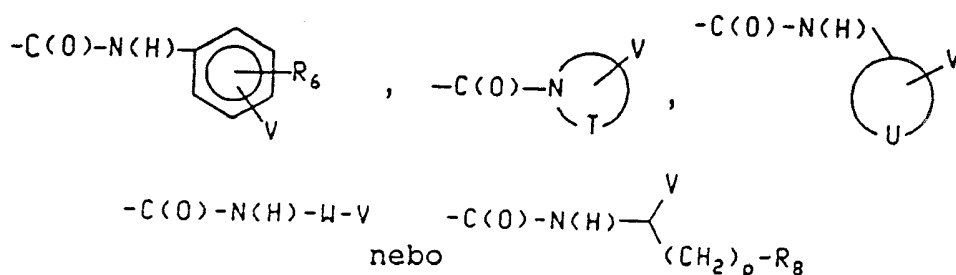
kde

X představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylskupinu nebo sulfonylskupinu;

Y představuje karbonylskupinu nebo methylenskupinu;

R_1 , R_2 , R_3 a R_9 nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu, aminoskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkanoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, isoxazolylskupinu, pyrazolylskupinu nebo isothiazolylskupinu, přičemž výše uvedené heterocykly jsou vázány prostřednictvím atomů uhlíku a dále též R_1 a R_2 mohou dohromady tvořit pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný karbocyklický kruh nebo mohou dohromady tvořit methylenedioxylovou, ethylenedioxylovou nebo propylenedioxylovou skupinu, přičemž kruhy vytvořené spojením zbytků R_1 a R_2 jsou přikondenzovány v polohách 7 a 8;

- R_4 představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo cykloalkylmethylskupinu se 3 až 4 atomy uhlíku v cykloalkylové části;
- Z představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, aminokarbonylskupinu, kyanoskupinu, hydroxyaminokarbonylskupinu, skupinu vzorce $-C(O)N(H)SO_2R_5$, tetrazol-5-ylskupinu, 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ylskupinu, tetrazol-5-ylaminokarbonylskupinu, 3-oxoiso-xazolidin-4-ylaminokarbonylskupinu nebo skupinu vzorce



- R_5 představuje aminoskupinu nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí; alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, karboxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinou nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí; fenylskupinu, která je popřípadě mono- nebo disubstituována skupinami nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího methylskupinu, methoxyskupinu, fluor, trifluormethoxyskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, methylthio-

- skupinu, methylsulfinylskupinu, methylsulfonylskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí; nebo thiazolylskupinu, isothiazolylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyridylskupinu přičemž každá z výše uvedených heterocyklických skupin je popřípadě substituována jednou karboxyskupinou nebo jednou nebo dvěma methylskupinami;
- R₆ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu;
- T vytváří pěti- až sedmičlenný monoazasubstituovaný nasycený kruh popřípadě obsahující thioskupinu a popřípadě monosubstituovaný hydroxyskupinou vázanou k atomu uhlíku;
- U vytváří tří- až sedmičlenný nasycený karbocyklický kruh;
- V představuje skupinu vzorce -CO₂R₇, aminokarbonylskupinu, kyanoskupinu, tetrazol-5-ylskupinu, 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ylskupinu, tetrazol-5-ylaminokarbonylskupinu nebo 3-oxoisoxazolidin-4-ylaminokarbonylskupinu;
- R₇ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- p představuje číslo 1, 2, 3 nebo 4;
- R₈ představuje hydroxyskupinu, thiolovou skupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinu,

aminoskupinu, sulfamoylskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, ureidoskupinu, mono-N- nebo di-N,N-ureidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z ureidových částí, imidazolylskupinu nebo pyridylskupinu a

W představuje pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, 1,3,4-oxadiazolylskupinu, 1,3,4-thiadiazolylskupinu, thiazolylskupinu, 1,3,4-triazolylskupinu nebo oxazolylskupinu;

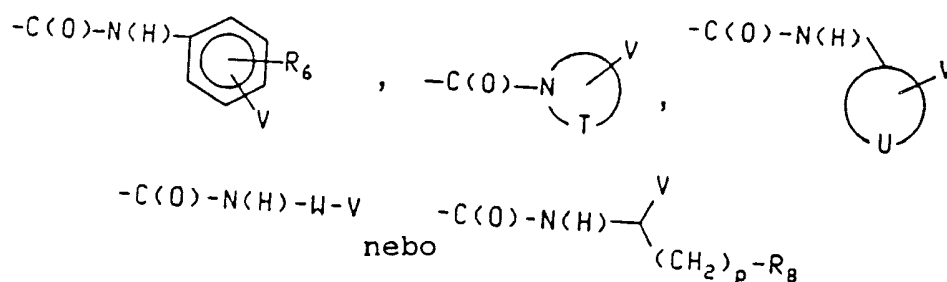
a jejich farmaceuticky vhodné kationtové a aniontové soli, proléčiva a stereoisomery.

První skupina přednostních sloučenin obecného vzorce I sestává ze sloučenin obecného vzorce I, kde

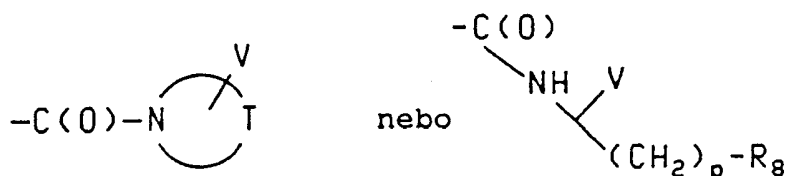
R_1 , R_2 , R_3 a R_9 nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkoxy skupinu s 1 až

4 atomy uhlíku, fluorovanou alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu, aminoskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru a dále též R_1 a R_2 mohou dohromady tvořit pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný karbocyklický kruh nebo mohou dohromady tvořit methylen-dioxylovou, ethylenedioxylovou nebo propylenedioxylovou skupinu, přičemž kruhy vytvořené spojením zbytků R_1 a R_2 jsou přikondenzovány v polohách 7 a 8;

Z představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxyaminokarbonylskupinu, skupinu vzorce $-C(O)N(H)SO_2R_5$, tetrazol-5-yl- skupinu, 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ylskupinu, tetrazol-5-ylaminokarbonylskupinu, 3-oxoisoxazolidin-4-ylaminokarbonylskupinu nebo skupinu vzorce



atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo trifluormethylskupinu a Z představuje karboxyskupinu nebo skupinu vzorce



Ze skupiny bezprostředně uvedené výše se dává přednost sloučeninám obecného vzorce I, kde T vytváří piperidin-1-yllový kruh a R_8 představuje karboxyskupinu nebo alkylthioskupinu.

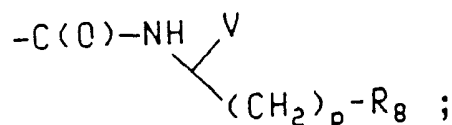
Ze skupiny sloučenin bezprostředně uvedené výše lze jako přednostní sloučeniny uvést sloučeniny obecného vzorce I, kde

a) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje karboxyskupinu;

b) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 4-karboxypiperidin-1-ylkarbonylskupinu;

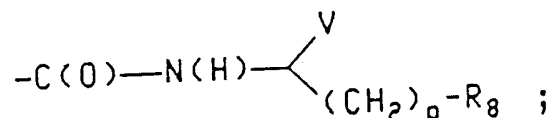
c) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 3-karboxypiperidin-1-ylkarbonylskupinu;

d) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, V představuje skupinu vzorce $-\text{CO}_2\text{R}_7$, Z představuje skupinu vzorce



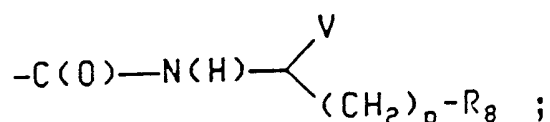
R_7 představuje methylskupinu, R_8 představuje karboxyskupinu a p znamená číslo 1;

e) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, V představuje skupinu vzorce $-\text{CO}_2R_7$, Z představuje skupinu vzorce



R_7 představuje methylskupinu, R_8 představuje karboxyskupinu a p znamená číslo 2;

f) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, V představuje skupinu vzorce $-\text{CO}_2R_7$, Z představuje skupinu vzorce



R_7 představuje atom vodíku, R_8 představuje thiomethylskupinu a p znamená číslo 1; nebo

g) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 4-ethoxykarbonylpiperidin-1-ylkarbonylskupinu.

Obzvláště přednostními transisomery jsou tyto sloučeniny:

(-)-trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina,

(-)-N-(trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl)-4-piperidinkarboxylová kyselina,

(-)-N-(trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl)-3-piperidinkarboxylová kyselina,

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-(-)-3-piperidinkarboxylová kyselina,

α -methylester (-)-N-(trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl)-L-asparťové kyseliny,

α -methylester (-)-N-(trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl)-L-glutammové kyseliny,

(-)-N-(trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl)-L-S-methylcystein a

ethylester (-)-N-trans-(7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl)-4-piperidinkarboxylové kyseliny.

Jinými přednostními sloučeninami jsou

N-[trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylová kyselina;

N-[trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylová kyselina;

N-[trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolin;

trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina;

N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylová kyselina;

trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

N-[trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina; a

N-[trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylová kyselina.

Další skupinu přednostních stereoisomerů tvoří

(-)-trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-2-piperidinkarboxylová kyselina; a

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-methionin.

Ještě další skupinu přednostních sloučenin tvoří

trans-7-methylthio-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

trans-7-trifluormethoxy-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

trans-7,8-ethylendioxy-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-1-amino-1-cyklopentan-karboxylová kyselina;

N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-1-amino-1-cyklopropan-karboxylová kyselina; a

N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-azetidinkarboxylová kyselina.

Do první skupiny zvláště přednostních sloučenin podle vynálezu spadá dále druhá skupina sloučenin, kterým se dává ještě větší přednost, obecného vzorce I, kde T představuje 1,3-thiazolidinový kruh. Z této skupiny sloučenin se dává přednost

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-(R)-thiazolidin-4-karboxylové kyselině.

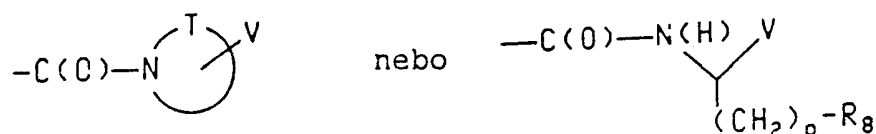
Do výše uvedené první skupiny sloučenin, kterým se dává ještě větší přednost spadají sloučeniny obecného vzorce I, kde T vytváří pyrrolidin-1-ylový kruh.

Do skupiny sloučenin uvedené bezprostředně výše a spadá sloučenina, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 je atom vodíku a Z představuje L- nebo D-prolin-N-karbonylskupinu, jejímiž dvěma přednostními stereoisomery jsou

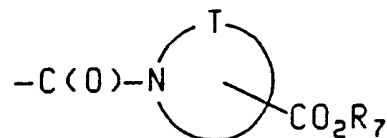
(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolin a

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-D-prolin.

Do první skupiny přednostních sloučenin obecného vzorce I spadá druhá skupina zvláště přednostních sloučenin obecného vzorce I, kde substituenty v poloze C^3 a C^5 vykazují konfiguraci trans; R_1 a R_2 nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo trifluormethylskupinu; R_3 a R_9 představuje vždy atom vodíku; X představuje oxyskupinu; Y představuje methylen-skupinu; V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$ a Z představuje karboxyskupinu nebo skupinu vzorce



Do výše uvedené druhé skupiny zvláště přednostních sloučenin podle vynálezu spadá první skupina sloučenin, kterým se dává ještě větší přednost, obecného vzorce I, kde Z představuje skupinu vzorce



a T vytváří piperidin-1-ylový kruh.

Z bezprostředně výše uvedené skupiny lze jako konkrétní sloučeniny uvést sloučeniny obecného vzorce I, kde

a) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 3-karboxypiperidin-1-ylkarbonylskupinu a

b) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 4-karboxypiperidin-1-ylkarbonylskupinu.

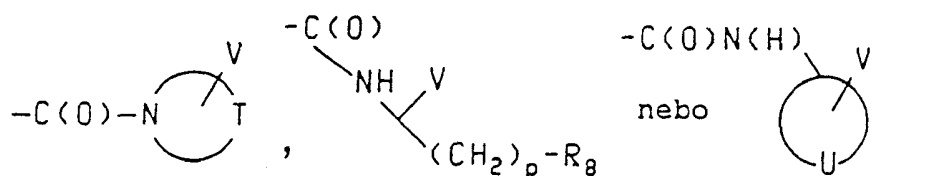
Jako obzvláště vhodné stereoisomery sloučenin uvedených bezprostředně výše je možno uvést

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylovou kyselinu a

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylovou kyselinu.

Do výše uvedené první skupiny přednostních sloučenin obecného vzorce I spadá také třetí skupina zvláště

přednostních sloučenin obecného vzorce I, kde substituenty v poloze C^3 a C^5 vykazují konfiguraci trans; R_1 a R_2 nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluormethylskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru nebo alkanoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo R_1 a R_2 dohromady tvoří ethylendioxylový kruh; R_3 a R_9 představuje vždy atom vodíku; X představuje thioskupinu; Y představuje karbonylskupinu; V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$ nebo tetrazol-5-ylskupinu a Z představuje karboxyskupinu, tetrazol-5-ylskupinu nebo skupinu vzorce



Do výše uvedené třetí skupiny zvláště přednostních sloučenin spadají sloučeniny obecného vzorce I, kde T vytváří piperidin-1-yllový kruh. Jako obzvláště vhodné sloučeniny z bezprostředně výše uvedené skupiny je možno uvést

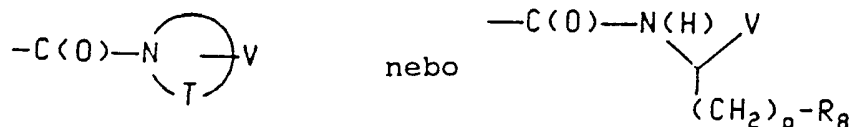
trans-7-acetyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octovou kyselinu;

N-[trans-7-acetyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylovou kyselinu;

trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-3-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-2-on a

trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-3-(2-oxo-2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)piperidin-1-yl]ethyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-2-on.

Do první skupiny přednostních sloučenin obecného vzorce I spadá také čtvrtá skupina zvláště přednostních sloučenin obecného vzorce I, kde substituenty v poloze C^3 a C^5 vykazují konfiguraci trans; R_1 a R_2 nezávisle představují vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo trifluormethylskupinu; R_3 a R_9 představuje vždy atom vodíku; X představuje thioskupinu; Y představuje karbonylskupinu; V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$ nebo a Z představuje karboxyskupinu nebo skupinu vzorce



Do čtvrté skupiny zvláště přednostních sloučenin spadá první skupina sloučenin, kterým se dává ještě větší přednost obecného vzorce I, kde T vytváří piperidin-1-ylový kruh. Do bezprostředně výše uvedené skupiny sloučenin spadá

trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina;

N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina;

N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylová kyselina;

trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina; a

N-[trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylová kyselina.

Jako jiné sloučeniny spadající do bezprostředně výše uvedené první skupiny sloučenin, kterým se dává ještě větší přednost, která je v rozsahu čtvrté skupiny zvláště přednostních sloučenin, je možno uvést sloučeniny obecného vzorce I, kde T vytváří piperidin-1-ylový kruh a

a) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 3-karboxypiperidin-1-ylkarbonylskupinu;

b) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 4-ethoxykarbonylpiperidin-1-ylkarbonylskupinu nebo

c) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 4-karboxypiperidin-1-ylkarbonylskupinu.

Přednostními stereoisomery ze skupiny uvedené bezprostředně výše jsou

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylová kyselina,

ethylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny a

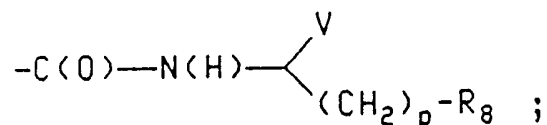
(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylová kyselina.

Do čtvrté skupiny zvláště přednostních sloučenin spadá ještě další sloučenina obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje karboxyskupinu, jakož i její stereoisomer, kterým je

(-)-trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina a její (R)- α -methylbenzylamoniová sůl.

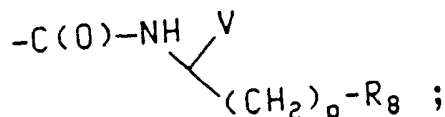
Do rozsahu čtvrté skupiny zvláště přednostních sloučenin podle vynálezu spadají sloučeniny obecného vzorce I, kde

a) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, V představuje skupinu vzorce $-\text{CO}_2R_7$, Z představuje skupinu vzorce



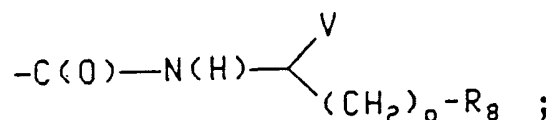
R_7 představuje methylskupinu, R_8 představuje karboxyskupinu a p představuje číslo 2;

b) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, V představuje skupinu vzorce $-\text{CO}_2R_7$, Z představuje skupinu vzorce



R_7 představuje methylskupinu, R_8 představuje karboxyskupinu a p představuje číslo 1; a

c) R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, V představuje skupinu vzorce $-\text{CO}_2R_7$, Z představuje skupinu vzorce



R_7 představuje atom vodíku, R_8 představuje thiomethylskupinu a p představuje číslo 1.

Do bezprostředně výše uvedené skupiny spadají tyto stereoisomery

α -methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-glutamové kyseliny,

α -methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-aspartové kyseliny a

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-S-methylcystein.

Do čtvrté skupiny zvláště přednostních sloučenin spadají sloučeniny obecného vzorce I, kde T vytváří pyrrolidin-1-ylový kruh.

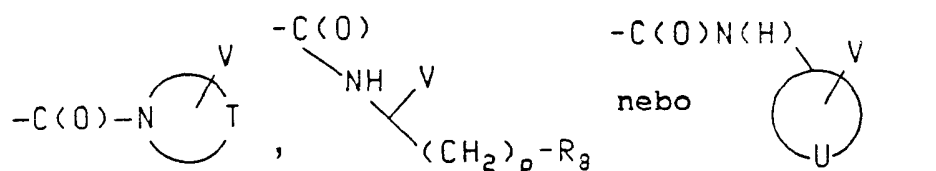
Do bezprostředně výše uvedené skupiny sloučenin spadá sloučenina obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom

vodíku a Z představuje L-prolin-N-karbonylskupinu nebo D-prolin-N-karbonylskupinu, jakož i její stereoisomery, kterými jsou

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-prolin a

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-D-prolin.

Do první skupiny přednostních sloučenin podle vynálezu spadá dále také pátá skupina zvláště přednostních sloučenin obecného vzorce I, kde substituenty v poloze C^3 a C^5 vykazují konfiguraci trans; R_1 a R_2 nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluormethylskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomů fluoru nebo alkanoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo R_1 a R_2 dohromady tvoří ethylendioxylový kruh; R_3 představuje atom vodíku; R_9 představuje alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; X představuje oxyskupinu; Y představuje karbonylskupinu; V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$ a Z představuje karboxyskupinu, tetrazol-5-ylskupinu nebo skupinu vzorce



Do páté skupiny zvláště přednostních sloučenin spadají sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, R_4 představuje neo-

pentylskupinu, R₉ představuje methoxyskupinu a T vytváří piperidin-1-ylový kruh.

Do bezprostředně výše uvedené skupiny sloučenin spadá

trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

N-[trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylová kyselina a

N-[trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylová kyselina.

Předmětem vynálezu jsou dále sloučeniny obecného vzorce I pro použití jako léčiva pro léčení hypercholesterolemie, atherosklerosy, fungálních chorob, Alzheimerovy choroby nebo akné u savců.

Dalším předmětem vynálezu jsou farmaceutické prostředky pro léčení hypercholesterolemie, atherosklerosy, fungálních chorob, Alzheimerovy choroby nebo akné u savců, jejich podstata spočívá v tom, že obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky vhodný nosič.

Jako příklady kruhů, které jsou vytvořeny prostřednictvím zbytku T je možno uvést piperidin-1-ylový, pyrrolidin-1-ylový, thiazolidin-3-ylový, azetidin-1-ylový, tetrahydro-1,4-thiazin-4-ylový, tetrahydro-1,4-oxazin-4-ylový a tetrahydro-1,3-thiazin-3-ylový kruh.

Jako příklady kruhů, které jsou vytvořeny prostřednictvím zbytku U je možno uvést cyklopropylový, cyklobutylový, cyklopentylový a cyklohexylový kruh.

Pod označením "halogen" se rozumí chlor, brom, jod nebo fluor.

Pod označením "alkylskupina" se rozumí zbytek nasyceného uhlovodíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

Pod označením "farmaceuticky vhodná aniontová sůl" se rozumí netoxická aniontová sůl, která jako anionty obsahuje například chloridový, bromidový, jodidový, sulfátový, hydrogensulfátový, fosfátový, acetátový, maleátový, fumarátový, oxalátový, laktátový, tartrátový, citrátový, glukonátový nebo 4-toluensulfonátový anion.

Pod označením "farmaceuticky vhodná kationtová sůl" se rozumí netoxická kationtová sůl, například sodná, draselná, vápenatá, hořečnatá nebo amonná sůl, nebo sůl obsahující protonovaný kation odvozený od benzathinu (N,N'-dibenzylethyldiaminu), cholinu, ethanolaminu, diethanolaminu, ethyldiaminu, L-lysinu, L-argininu, meglaminu (N-methylglukaminu), benethaminu (N-benzylfenethylaminu), piperazinu nebo tromethaminu (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiolu). Do této skupiny také spadá (R)- α -methylbenzylamoniová sůl.

Pod označením "proléčiva" se rozumějí sloučeniny, které jsou prekursory léčiv, jež po podání a absorpci uvolní léčivo in vivo prostřednictvím některého metabolického procesu. Proléčiva mohou například štěpením uvolnit odpovídající volnou kyselinu a jako neomezující příklady takových hydrolyzovatelných esterotvorných zbytků ve sloučeninách obecného vzorce I je možno uvést sloučeniny, kde Z nebo V představuje karboxyskupinu, přičemž volný atom vodíku je v

této karboxyskupině nahrazen alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxymethylskupinou se 2 až 7 atomy uhlíku v alkanoylové části, 1-(alkanoyloxy)ethylskupinou se 4 až 9 atomy uhlíku, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)ethylskupinou s 5 až 10 atomy uhlíku, alkoxykarbonyloxymethylskupinou se 3 až 6 atomy uhlíku, 1-(alkoxykarbonyloxy)ethylskupinou se 4 až 7 atomy uhlíku, 1-methyl-1-(alkoxykarbonyloxy)ethylskupinou s 5 až 8 atomy uhlíku, N-(alkoxykarbonyl)aminomethylskupinou se 3 až 9 atomy uhlíku, 1-(N-(alkoxykarbonyl)amino)ethylskupinou se 4 až 10 atomy uhlíku, 3-ftalidylyskupinou, 4-krotonolaktonylyskupinou, gamma-butyrolakton-4-ylskupinou, di-N,N-alkylaminoalkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z prvních dvou alkylových částí a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé alkylové části (jako je β -dimethylaminomethylskupina), karbamoylalkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, N,N-dialkylkarbamoylalkylskupinou s 1 až 2 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, piperidinoskupinou, pyrrolidinoskupinou nebo morfolinoalkylskupinou se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylové části.

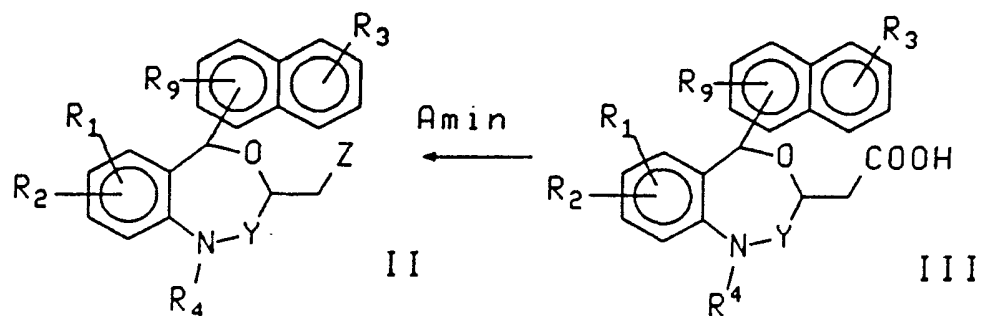
Pod označením "rozpouštědlo, které je inertní vůči reakci" se rozumí rozpouštědlo, které neinterferuje s výchozími látkami, reakčními činidly, meziprodukty nebo produkty s následným nepříznivým ovlivněním výtěžků požadovaného produktu.

Záporné nebo kladné znaménko uvedené v závorkách v názvech chemických sloučenin označuje směr otáčení roviny polarizovaného světla příslušným stereoisomerem.

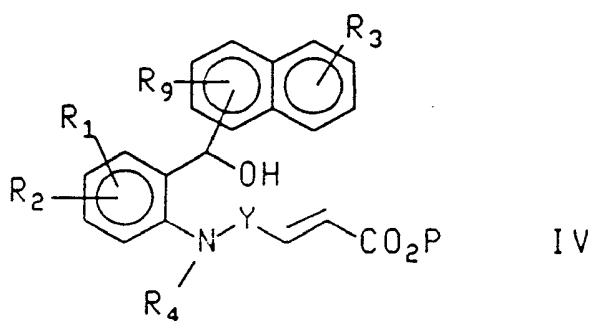
Další znaky a výhody vynálezu jsou popsány v následujícím podrobném popisu a patentových nárocích.

Vyroba sloučenin obecného vzorce I je ilustrována v následujících reakčních schemech.

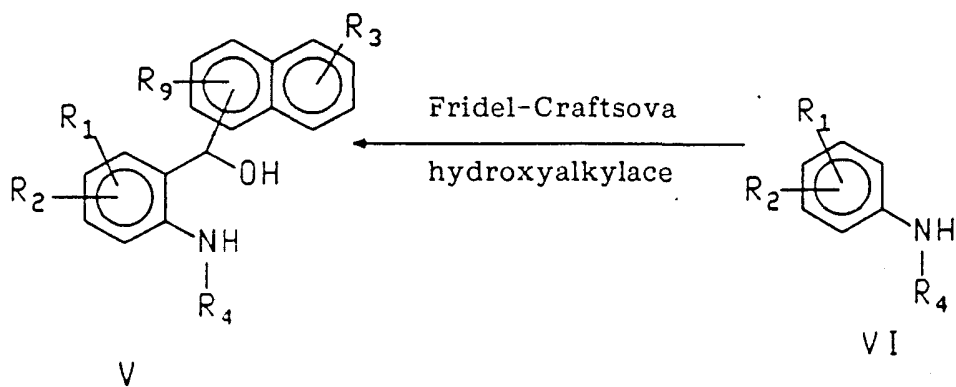
S c h e m a I



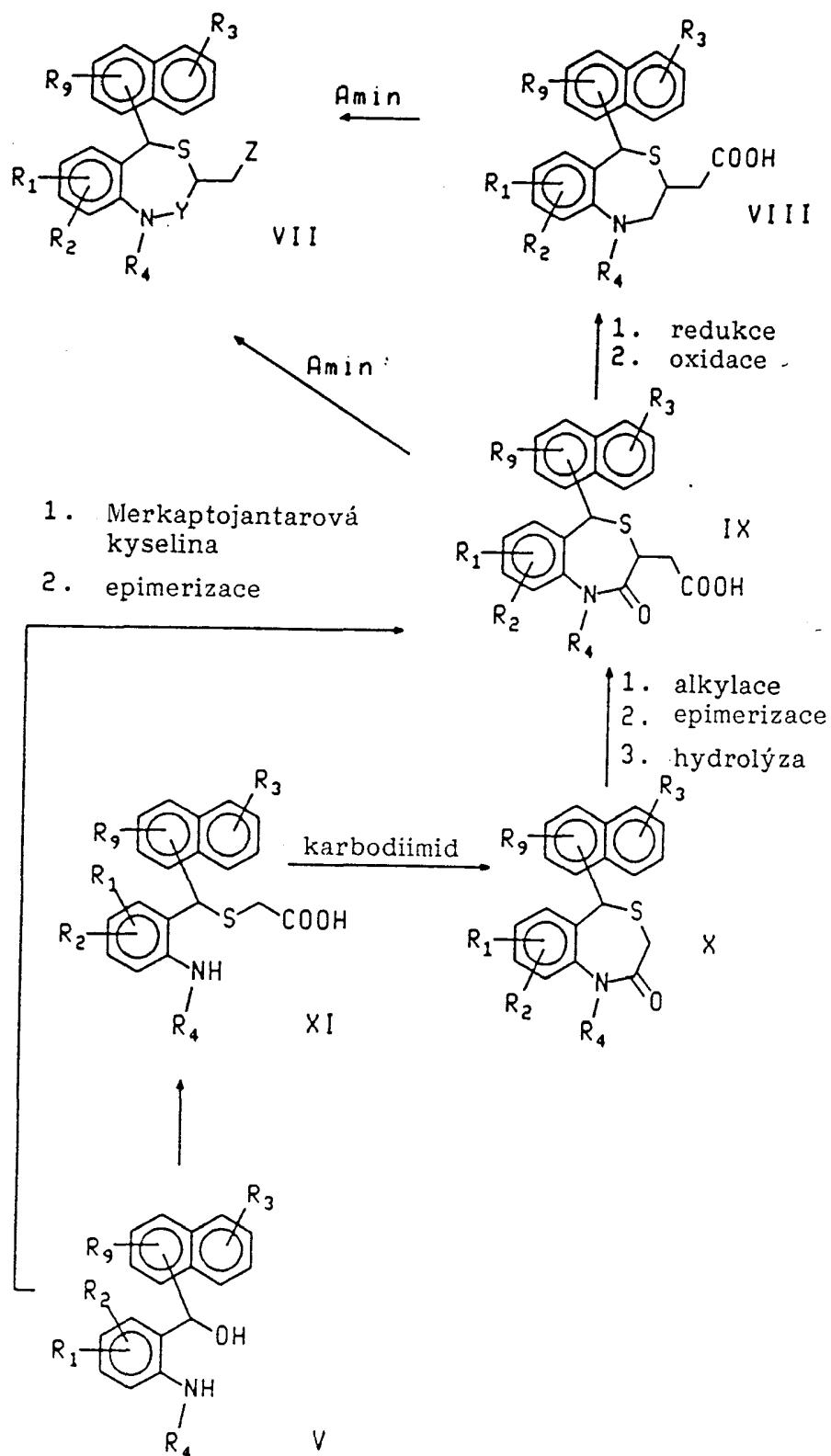
1. K_2CO_3
2. hydrolýza



alkylace
nebo
acylace



S c h e m a I I



Při postupu podle reakčního schematu I se požadované sloučeniny obecného vzorce I, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_9 mají výše uvedený význam, X představuje oxyskupinu, Y představuje karbonylovou skupinu nebo methylenovou skupinu a Z představuje substituovanou amidovou skupinu (dále označované jako sloučeniny obecného vzorce II) mohou připravit acylací odpovídajícího aminu sloučeninou obecného vzorce III, kde Z představuje karboxyskupinu.

Obvykle se postupuje tak, že se kyselina smíchá s vhodným aminem v aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, za přítomnosti báze, jako je triethylamin a kopolymerárního činidla, jako je diethylkyanofosfonát nebo anhydrid propylfosfonové kyseliny, při teplotě od asi 0 do asi 40°C, přičemž reakční doba je od asi 1 do asi 6 hodin,

Alternativně se kyselina může smíchat s vhodným aminem za přítomnosti karbodiimidu (například 1-(1-3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu) v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je dichlormethan, při teplotě od asi 10 do asi 40°C, přičemž reakční doba leží v rozmezí od asi 2 do asi 24 hodin.

Požadované sloučeniny obecného vzorce I, kde Z nebo V představuje tetrazol-5-yllovou skupinu, je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce I, kde Z nebo V představuje karboxyskupinu, převedením karboxylové skupiny na karboxamidovou skupinu (tj. konverzí na sloučeniny obecného vzorce I, kde Z nebo V představuje skupinu CONH_2), dehydratací vzniklých karboxamidů na nitrily (Z nebo $V = \text{CN}$) a následným převedením vzniklých nitrilů na tetrazolybsubstituované sloučeniny působením vhodného azidu.

Kyselina se převádí na imidazolid obvykle reakcí s karbonyldiimidazolem v aprotickém rozpouštědle, jako je

dichlormethan, při teplotě od asi 15 do asi 40°C v průběhu asi 30 minut až asi 4 hodin, účelně při teplotě místnosti během 1 hodiny. Výsledný imidazolid se převede na odpovídající amid probubláváním plynného amoniaku reakční směsí při teplotě od 10°C do asi 40°C po dobu v rozmezí od asi 3 minut do asi 30 minut, přednostně při teplotě místnosti po dobu asi 5 minut nebo tak dlouho, dokud není reakce ukončena podle analýzy chromatografií na tenké vrstvě. Amid se převede na nitril působením anhydridu trifluoroctové kyseliny a triethylaminu v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, při teplotě 0°C během asi 25 minut až 2 hodin, přednostně během 30 minut. Požadovaný tetrazol se získá reakcí nitrilu s azidem sodným a chloridem amonným v dimethylformamidu při teplotě od asi 90 do asi 130°C během asi 7 až asi 60 hodin, přednostně při teplotě 120°C během 24 hodin.

Požadované sloučeniny obecného vzorce I, kde Z nebo V představuje 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ylskupinu, je možno připravit z odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, kde Z nebo V představuje kyanoskupinu, konverzí nitrilu na amidoxim a reakcí amidoximu s karbonylačním činidlem za vzniku odpovídajícího 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolového derivátu.

Obvykle se při tom postupuje tak, že se nitril převede na amidoxim reakcí s hydroxylaminhydrochloridem za přítomnosti báze, jako je uhličitán draselný, v alkoholickém rozpouštědle, při teplotě od asi 60 do asi 110°C během asi 5 až asi 24 hodin, přednostně v refluxujícím ethanolu během asi 18 hodin. Amidoxim se převede na odpovídající 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazolový derivát reakcí karbonyldiimidazolu s triethyleminem v refluxujícím ethylacetátu během 24 hodin.

Proléčiva sloučenin obecného vzorce I obsahujících karboxylovou skupinu je možno připravit reakcí kyseliny s vhodným alkylhalogenidem za přítomnosti báze, jako je uhličitan draselný, v inertním rozpouštědle, jako je dimethylformamid, při teplotě od asi 15 do asi 100°C během asi 1 až asi 24 hodin.

Alternativně se může kyselina nechat reagovat s příslušným alkoholem, který působí též jako rozpouštědlo, za přítomnosti katalytického množství kyseliny, jako je koncentrovaná kyselina sírová, při teplotě v rozmezí od asi 20 do asi 120°C, přednostně při teplotě zpětného toku po dobu od asi 1 do asi 24 hodin.

Požadované sloučeniny obecného vzorce III, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_9 mají výše uvedený význam, X představuje oxyskupinu, Y představuje karbonylovou skupinu nebo methylenovou skupinu a Z představuje karboxyskupinu je možno připravit ze sloučenin obecného vzorce IV cyklizací a následnou hydrolyzou. Alternativně lze hydrolyzační stupeň vypustit, a tak se získají požadovaná proléčiva.

Obvykle se přitom postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce IV nechá reagovat s bází, jako je uhličitan draselný, v alkoholickém rozpouštědle, jako je ethanol, při teplotě od asi 10 do asi 40°C, přednostně při teplotě okolí, po dobu asi 2 do asi 18 hodin, načež následuje hydrolyza ve vodném alkoholickém rozpouštědle, jako je směsi methanolu a vody, s bází, jako je uhličitan draselný, při teplotě do asi 40 do asi 80°C, přednostně při teplotě zpětného toku, po dobu od asi 2 do asi 18 hodin.

Požadované sloučeniny obecného vzorce IV, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_9 mají výše uvedený význam, X představuje oxyskupinu, Y představuje karbonylovou skupinu nebo methy-

lenovou skupinu a P představuje známou chránicí skupinu karboxylové skupiny (viz dále), je možno připravit z odpovídajících sloučenin obecného vzorce V acylací nebo alkyací (podle druhu chránicí skupiny).

Pokud ve výchozích sloučeninách obecného vzorce V představuje Y karbonylovou skupinu, nechá se při této reakci na takovou výchozí sloučeninu působit chráněná jednosytná kyselina odvozená od monochloridu fumarové kyseliny, jako je monoalkylester chloridu kyseliny fumarové, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je dichlormethan, při teplotě od asi 10 do asi 50°C, obvykle při teplotě okolí, po dobu od asi 6 do asi 18 hodin. Pokud ve sloučeninách obecného vzorce V představuje Y methylenovou skupinu, nechají se takové výchozí látky reagovat s vhodně chráněnou 4-halogenkrotonovou kyselinou, jako je alkyl-4-halogenkrotonát, za přítomnosti báze, jako je uhličitán draselný, v aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, při teplotě od asi 10 do asi 50°C, obvykle při teplotě okolí, po dobu od asi 12 do asi 72 hodin.

Požadované sloučeniny obecného vzorce V, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_9 mají výše uvedený význam, je možno připravit z odpovídajících sloučenin obecného vzorce VI hydroxyalkylací (modifikovanou Friedel-Craftsovou reakcí).

Přitom se obvykle postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce VI smíchá s Lewisovou kyselinou, jako je chlorid boritý, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, jako je benzen nebo toluen, při teplotě přibližně v rozmezí od teploty okolí do teploty zpětného toku a reakční směs se udržuje po dobu asi 1 až asi 6 hodin pod atmosférou dusíku, aby vznikl intermediární komplex. Vzniklý komplex se nechá reagovat s vhodně substituovaným naftaldehydem, v rozpouštědle inertním vůči této reakci, jako je benzen, za

přítomnosti aminové báze, jako je triethylamin, při teplotě od asi 0 do asi 40°C, obvykle při teplotě okolí, po dobu od asi 30 minut do asi 18 hodin. Na závěr se provede odštěpení skupiny obsahující bor za kyselých podmínek.

Alternativně se sloučenina obecného vzorce V, kde R_1 představuje 4-trifluormethylskupinu a R_4 představuje neopentylskupinu, může připravit tak, že se na sloučeninu obecného vzorce VI, kde R_1 představuje 4-trifluormethylskupinu a R_4 představuje pivaloylskupinu, působí nadbytkem silné báze, přednostně 2,5 ekvivalentu n-butyllithia v bezvodém etherovém rozpouštědle, přednostně tetrahydrofuranu, při teplotě přibližně v rozmezí od teploty okolí do 50°C, po dobu od asi 1 hodiny do asi 3 hodin, načež se výsledný dianion nechá reagovat s příslušným naftaldehydem. Výsledná 2-(α -hydroxymethylnaftalenová)sloučenina obecného vzorce V, kde R_4 představuje pivaloylskupinu, se převede na sloučeninu obecného vzorce V, kde R_1 představuje 4-trifluormethylskupinu a R_4 představuje neopentylskupinu, redukcí pivalamidové funkční skupiny takovým redukčním činidlem, jako je lithium-aluminiumhydrid nebo boran, přednostně komplex boran-tetrahydrofuran, v etherovém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, při zvýšené teplotě, obvykle při teplotě zpětného toku. Sloučeniny obecného vzorce V, kde R_1 představuje 4-trifluormethylskupinu a R_4 představuje alkylskupinu, včetně neopentylskupiny, je alternativně možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VI, kde R_1 představuje 4-trifluormethylskupinu a R_4 představuje terc.butoxykarbonylskupinu, s nadbytkem, přednostně 2,4 ekvivalentu, terc.butyllithia, při teplotě od asi -50 do asi 0°C v etherovém rozpouštědle, jako je bezvodý tetrahydrofuran, v průběhu asi 2 až asi 4 hodin. Vzniklý dianion se potom nechá kopulovat s příslušným naftaldehydem. Výsledný 2-(α -hydroxymethylnaftalen) vzorce V, kde R_1 představuje 4-trifluormethylskupinu a R_4 představuje terc.butoxykarbonylskupinu, se nechá reagovat s kyselinou, a

tim se převede na sloučeninu obecného vzorce V, kde R_1 představuje 4-trifluormethylskupinu a R_4 představuje atom vodíku. Tato sloučenina se převede na sloučeninu obecného vzorce V, kde R_1 představuje 4-trifluormethylskupinu a R_4 představuje alkylskupinu, redukční aminací za podobných podmínek, jakých se používá při přípravě sloučenin obecného vzorce VI.

Požadované sloučeniny obecného vzorce VI, kde R_1 , R_2 a R_4 mají význam uvedený výše, je možno připravit z vhodného odpovídajícího anilinu redukční aminací.

Přitom se obvykle anilin nechá reagovat s příslušným alkylaldehydem v protickém kyselém rozpouštědle, jako je koncentrovaná kyselina octová, při teplotě od asi 10 do asi 50°C, přednostně při teplotě okolí, po dobu od asi 30 minut od asi 4 hodin, načež se provede redukce, například za použití tetrahydroboritanu sodného při teplotě od asi 0°C do asi 20°C v průběhu asi 15 minut až asi 4 hodin.

Alternativně se může anilin nechat reagovat s příslušným alkylaldehydem v aprotickém rozpouštědle, jako je 1,2-dichlorethan, za přítomnosti kyseliny, jako je kyselina octová, při teplotě od asi 15 do asi 40°C, přednostně při teplotě okolí, během asi 1 až asi 20 hodin, načež následuje redukce, například za použití natriumtriacetoxymorhydridu při teplotě od asi -20°C přibližně do teploty okolí během asi 1 až asi 20 hodin.

Při postupu podle reakčního schématu II se požadované sloučeniny obecného vzorce VII, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_9 mají výše uvedený význam, X představuje thioskupinu, Y představuje karbonylovou skupinu nebo methylenovou skupinu a Z představuje substituovanou amidovou skupinu mohou připravit acylací odpovídajícího aminu sloučeninou obecného vzorce

VIII nebo IX, kde Z představuje karboxyskupinu. Tato reakce se obvykle provádí způsobem popsáným výše v souvislosti se sloučenina obecného vzorce II.

Požadované sloučeniny obecného vzorce VIII, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_9 mají výše uvedený význam, X představuje thioskupinu, Y představuje methylenovou skupinu, je možno připravit z příslušných sloučenin obecného vzorce IX, kde Y představuje karbonylovou skupinu dvoustupňovým postupem zahrnujícím nejprve redukci a poté oxidaci.

Obvykle se postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce IX úplně redukuje, například za použití komplexu boran-methylsulfid, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, jako je tetrahydrofuran, při teplotě od asi 20 do asi 80°C, přednostně při teplotě zpětného toku, v průběhu asi 1 až asi 6 hodin. Vzniklý alkohol se potom oxiduje na sloučeninu obecného vzorce VIII, například za použití dvoustupňového postupu zahrnujícího nejprve Swernovu oxidaci a poté oxidaci pufovaným chloritanem sodným v acetonitrilu a vodným peroxidem vodíku při teplotě od asi -10 do asi 25°C po dobu od asi 30 minut od asi 4 hodin. Alternativně se může alkohol přímo oxidovat na kyselinu za použití terc.butylhydroperoxidu a cetyltrimethylamoniumsulfátu ve vodné směsi při pH nad 13.

Požadované sloučeniny obecného vzorce IX, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_9 mají výše uvedený význam, je možno připravit z odpovídajících sloučenin obecného vzorce X alkylací s následnou epimerizací a závěrečnou hydrolýzou.

Přitom se obvykle postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce X nechá reagovat s bází, jako je lithiumpdiisopropylamid, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, jako je směs cyklohexanu a tetrahydrofuranu, při

teplotě od asi -100 do asi -20°C pod atmosférou dusíku po dobu od asi 30 minut do asi 3 hodin. Potom se k reakční směsi přidá vhodný alkylhalogenacetát, jako je terc.butylbromacetát a vzniklá směs se míchá podobu asi 2 až asi 24 hodin při teplotě od asi 10 do asi 40°C, přednostně při teplotě okolí. Alkylovaný produkt se epimerizuje na výlučně trans-isomery za použití báze, jako je uhličitan draselný, v alkoholickém rozpouštědle, jako je ethanol, během 1 až 6 hodin, při teplotě od asi 40 do asi 80°C, přednostně při 60°C. Výsledný terc.butylester se může hydrolyzovat působením kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, jako je dichlormethan.

Požadované sloučeniny obecného vzorce X, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_9 mají výše uvedený význam, je možno připravit z odpovídajících sloučenin obecného vzorce XI kopulací za přítomnosti karbodiimidu.

Přitom se sloučenina obecného vzorce XI zpravidla smíchá s vhodným karbodiimidem, jako je hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci, jako je dichlormethan, při teplotě od asi 10 do asi 50°C, obvykle při teplotě okolí a reakční směs se udržuje po dobu od asi 5 do asi 24 hodin.

Požadované sloučeniny obecného vzorce XI, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_9 mají výše uvedený význam, je možno připravit z odpovídajících sloučenin obecného vzorce V solvolytickým vytěsňováním.

Přitom se obvykle postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce V míchá s kyselinou merkaptooctovou ve vodném kyselém prostředí při teplotě od asi 60°C do asi

120°C, účelně při teplotě zpětného toku, po dobu od asi 2 do asi 6 hodin.

Alternativně je možno požadované sloučeniny obecného vzorce XI, kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_9 mají výše uvedený význam, připravit z odpovídajících sloučenin obecného vzorce V solvolytickým vytěsněním s cyklizací na laktam a následující epimerizací.

Obvykle se přitom postupuje tak, že se sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat s kyselinou merkaptojantarovou v prostředí karboxylové kyseliny, například kyseliny propionové, jako rozpouštědla, za zahřívání na asi 100 až asi 140°C po dobu do asi 2 do asi 72 hodin za použití prostředku k odstraňování vody, jako je například profukování vrchního prostoru reakční nádoby dusíkem. Cyklizovaný produkt se epimerizuje na transisomery působením báze, jako je alkoxid kovu v odpovídajícím alkoholickém rozpouštědle, jako je přednostně methoxid sodný v methanolu, za přítomnosti inertního rozpouštědla, jako je tetrahydrofuran, při teplotě přibližně v rozmezí od teploty okolí do teploty zpětného toku, během asi 1 až asi 24 hodin.

Výchozí látky a reakční činidla potřebná k provádění reakcí znázorněných ve výše uvedených reakčních schemech (jako je například 4-halogenanilin, 1-naftaldehyd, monoethylester fumarové kyseliny, estery aminokyselin a činidla pro zavádění proléčivových zbytků a chráněných forem) jsou snadno dostupná nebo je může odborník v tomto oboru snadno syntetizovat konvenčními metodami organické syntézy. Některé z preparativních metod uvedených v tomto popisu budou vyžadovat chránění vzdálené funkční skupiny (například karboxylové skupiny). Potřeba chránících skupin bude závislá na druhu vzdálené funkční skupiny a podmínkách přípravy. Posouzení této potřeby je v rozsahu

zkušeností běžného odborníka v tomto oboru. Obecný popis chránicích skupin (jako je například halogenalkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxymethylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, arylmethylskupina a trialkylsilylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí), jakož i jejich použití je uvedeno v publikaci T. W. Greene, *Protective Groups of Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují asymetrické atomy uhlíku, a proto se vyskytují ve formě enantiomerů nebo diastereomerů. Diastereomerické směsi je možno dělit na individuální diastereomery na základě jejich fyzikálně chemických odlišností o sobě známými metodami, například chromatografií a/nebo frakční krystalizací. Enantiomery (například sloučenin obecného vzorce III, VIII nebo IX) je možno dělit tak, že se enantiomerická směs převede na diastereomerickou směs (například ester nebo sůl) reakcí s vhodnou opticky aktivní sloučeninou (například alkoholem nebo aminem), potom se oddělí diastereomery a převedou (například hydrolýzou nebo kyselením) na odpovídající čisté enantiomery. Do rozsahu vynálezu spadají všechny takové isomery, včetně diastereomerů a enantiomerů.

Některé ze sloučenin podle vynálezu, například sloučeniny, v nichž Z obsahuje kyselinovou skupinu, jsou kyselé a mohou tvořit soli s farmaceuticky vhodným kationtem. Všechny takové soli spadají do rozsahu tohoto vynálezu a je možno je připravovat konvenčními metodami. Tak například je možno je připravit jednoduše tak, že se kyselé a zásadité části smíchají, obvykle ve stechiometrickém poměru, ve vodném, nevodném nebo zčásti vodném prostředí, podle toho, jak je to vhodné. Soli se izolují buď filtrací nebo srážením nerozpouštědlem s následující filtrací, nebo

odpařením rozpouštědla nebo v případě vodných roztoků také lyofilizací.

Některé ze sloučenin podle vynálezu, například sloučeniny, kde Y představuje methylenskupinu a Z obsahuje aminoskupinu, jsou báze a mohou tvořit soli s farmaceuticky vhodným aniontem. Všechny takové soli spadají do rozsahu tohoto vynálezu a je možno je připravovat konvenčními metodami. Tak například je možno je připravit jednoduše tak, že se kyselé a zásadité části smíchají, obvykle ve stechiometrickém poměru, ve vodném, nevodném nebo zčásti vodném prostředí, podle toho, jak je to vhodné. Soli se izolují buď filtrací nebo srážením nerozpouštědlem s následující filtrací, nebo odpařením rozpouštědla nebo v případě vodných roztoků také lyofilizací.

Některé ze sloučenin podle vynálezu také tvoří hydráty nebo solváty a také tyto formy spadají do rozsahu vynálezu.

Všechny sloučeniny podle vynálezu se dobře hodí pro terapeutické použití jako činidla snižující hladinu LDL cholesterolu v plasmě savců, zejména člověka. Vzhledem k tomu, že koncentrace cholesterolu v krvi je úzce spjata s vývojem kardiovaskulárních, cerebrálních vaskulárních nebo periferních vaskulárních poruch, tyto sloučeniny díky svému hypocholesterolemickému účinku způsobují prevenci, zadržení a/nebo regresi atherosklerosy.

Hypocholesterolemickou účinnost těchto sloučenin je možno stanovit zjištěním účinku těchto sloučenin na působení skvalen syntetasy prostřednictvím měření celkové konverze $[1-^3\text{H}]$ farnesyldifosfátu na $[^3\text{H}]$ skvalen v podstatě způsobem, který je popsán v publikaci Meth. Enzymol. 110, 359, 1985, za použití systému spotřebovávajícího kyslík a vytvá-

řejícího anaerobní atmosféru popsaného v Analyt. Biochem. 203, 310, 1992, ve srovnání se známými kontrolními látkami, například zaragozovou kyselinou A.

Použití postup lze v krátkosti popsat takto: 3 μ l dimethylsulfoxidu (kontrolní pokus) nebo 3 μ l dimethylsulfoxidu s obsahem zkoušené sloučeniny se přidají k 47 μ l roztoku kofaktoru skvalen syntethasy (SQS) a substrátu (roztok SQS, kofaktor/substrát obsahuje K_XPO_4 (50mM, pH = 7,4), chlorid hořečnatý (5,0mM), $NADP^+$ (411 μ M), glukosa-6-fosfát (3,4mM), glukosa-6-fosfát dehydrogenasu (20 j/ml), fluorid sodný (15mM), askorbát sodný (78,1mM), askorbát oxidasu (31,3 j/ml) a 1,56-násobek uvedené konečné koncentrace [3H]FPP (specifická aktivita 380/pmol), jakož i pufr PMED (25 μ l) [pufr PMED obsahuje K_XPO_4 (50mM, pH = 7,4), chlorid hořečnatý (5mM), kyselinu ethylendiamintetraoctovou (1,0mM) a dithiothreitol (5,0mM)] s obsahem mikrosomálního proteinu (1 mg/ml) [koncentrace při konečném stanovení: 48mM K_XPO_4 (pH = 7,4), 44,8mM chlorid hořečnatý, 0,33mM kyselina ethylendiamintetraoctová, 1,67mM dithiothreitol, 258 μ M $NADP^+$, 2,1mM glukosa-6-fosfát, 0,95 j glukosa-6-fosfát dehydrogenasy, 9,5mM fluorid sodný, 50mM askorbát sodný, 1,5 j askorbát oxidasy, 4% dimethylsulfoxid a 5,1 μ M [3H]farnesyldifosfát. Směs se 30 minut inkubuje při 30°C a potom se enzymatické reakce ukončí postupným přidáním 40 μ l 10M roztoku hydroxidu sodného, 40 μ l ethanolu a 10 μ l roztoku skvalenu v chloroformu o koncentraci 2 mg/ml. Po zmýdelnění (90 minut při 37°C) se alikvotní vzorky nanesou na silikagelové desky pro chromatografii na tenké vrstvě a nově vytvořený skvalen se oddělí od nezreagovaného substrátu chromatograficky za použití systému toluen-ethylacetát v poměru 9 : 1 pro eluci. Skvalenový pás se vizualizuje jodovými parami, sejme a přidá k scintilační tekutině Aqualsol-2. Aktivita skvalensyntethasy se vyjádří v pmol skvalenu vytvořeného z farnesyldifosfá-

tu, vztaženo na 1 minutu inkubace při 37°C a 1 mg mikrosomálního proteinu. Toto vyjádření je založeno na stechiometrii reakce, při níž 2 mol [³H]farnesyldifosfátu zreagují za vzniku 1 mol [³H] skvalenu, přičemž polovina radioizotopové značky se ztratí z polohy C-1 prenylujícího [³H]farnesyldifosfátu v důsledku uvolnění vodíku 1-pro-S.

Jako zdroje skvalen syntetické aktivity se použije krysích hepatických mikrosomů, jak je to popsáno v publikaci Harwood et al., J. Lipid. Res. 34, 377, 1993. Použití postup lze v krátkosti popsat takto: jaterní tkáň se opláchně ve fosfátem pufovaném roztoku chloridu sodného a bezprostředně na to homogenizuje při 4°C v pufru PMED za použití tkáňového homogenizátoru Dounce. Homogenáty se 20 minut centrifugují při 10 000 x g a 4°C a výsledné supernatanty se 90 minut centrifugují při 178 000 x g a 4°C. Mikrosomální pelety se resuspenduje v pufru PMED pomocí Potter-Elvehjemovy třecí misky a suspenze se skladuje ve zmrazeném stavu za chlazení kapalným dusíkem až do doby použití. U takových přípravků není pozorována žádná podstatná ztráta aktivity enzymu během 3 měsíců.

Hypocholesterolemickou léčebnou účinnost sloučenin podle vynálezu je možno demonstrovat metodami, které jsou založeny na standardních postupech. Tak například účinnost těchto sloučenin in vivo při inhibici biosyntézy cholesterolu je možno stanovit postupem, který publikovali Hughes et al., v J. Biol. Chem. 252: 548 (1977).

Účinnost těchto sloučenin je možno stanovit u samců myši CD1 na základě množství hypocholesterolemického činidla, které sníží biosyntézu cholesterolu v játrech vzhledem ke kontrolnímu pokusu. Samci myši CD1 dostávají stravu bez cholesterolu při denním režimu 12 hodin světlo/12 hodin tma. Uprostřed světelného cyklu se zvířatům podá 0,5ml

orální bolus roztoku chloridu sodného s obsahem methylcelulosy (0,25 %), smáčedla Tween 80 (0,6 %) a ethanolu (10 %) (kontrolní zvířata) nebo orální bolus, který kromě toho obsahuje požadovanou koncentraci zkoušené sloučeniny. Jednu hodinu po podání bolu obdrží zvířata intraperitoneální injekci (0,15 ml) [^{14}C]-mevalonolaktonu rozpuštěného ve vodě (0,5 μCi /zvíře). Jednu hodinu pod injekci radioaktivního přípravku se zvířata usmrtí, odejmou se jim játra, provede se zmydelnění (za použití 2,5M roztoku hydroxidu draselného při 60°C, 2 hodiny) a směs se extrahuje petroletherem a ethanolem. Po zmydelnění se změří radioaktivita. Celková radioaktivita v játrech se přepočítá za použití údaje o hmotnosti jater. Stupeň inhibice biosyntézy cholesterolu se vyjádří jako procentický podíl celkové radioaktivity u ošetřených zvířat, vztaženo na kontrolní zvířata. Výše uvedené stanovení provedené s určitým rozmezím dávek zkoušených sloučenin umožňuje stanovení přibližné hodnoty ED_{50} in vivo redukce biosyntézy cholesterolu v játrech.

Hypercholesterolemickou léčebnou účinnost sloučenin podle vynálezu je také možno demonstrovat stanovením množství činidla potřebného pro snížení hladiny cholesterolu, například hladiny LDL cholesterolu, v plasmě určitých savců, jako jsou například kosmanovití, kteří vykazují podobný profil lipoproteinu v plasmě jako lidé (Crook et al., Arteriosclerosis 10, 625, 1990). Inhibitory syntézy cholesterolu, například inhibitory HMG-CoA reduktasy a inhibitor skvalen synthetasy, kterým je kyselina zaragozová A, snižují koncentrace cholesterolu v plasmě u těchto druhů (Baxter et al., J. Biol. Chem. 267, 11705, 1992). Dospělí kosmani se přidělí do léčebných skupin tak, aby každá skupina vykazovala podobnou celkovou koncentraci cholesterolu v plasmě $\pm$ směrodatná odchylka. Po přidělení do skupin se kosmanům každý den podává zkoušená sloučenina v podobě přísady ke stravě nebo intragastrickou intubací po dobu od

1 do 8 týdnů. Kontrolní kosmani dostávají pouze vehikulum pro dávku. Celkový obsah LDL a HDL cholesterolu v plasmě je možno stanovit v libovolném okamžiku průběhu studie tak, že se odebere krevních vzorek z antekubitální vény a plasmové lipoproteiny se rozdělí jednotlivých podtříd centrifugací s hustotním gradientem, načež se výše uvedeným způsobem (Crook et al., Arteriosclerosis 10, 625, 1990) změří koncentrace cholesterolu.

Antiatherosklerotické účinky sloučenin podle vynálezu je možno stanovit na základě množství činidla potřebného pro snížení ukládání lipidů v aortě králíka. Samci novozélandského bílého králíka se krmí stravou obsahující 0,4 % cholesterolu a 5 % arašidového oleje po dobu 4 dnů (krmení se podává jednou denně). Z marginální ušní vény se králíkům odebere krevní vzorek a určí se celková hladina cholesterolu v plasmě. Potom se králíci rozdělí do ošetřovaných skupin tak, aby každá skupina vykazovala podobnou hodnotu celkové hladiny cholesterolu v plasmě $\pm$ směrodatná odchylka. Po přidělení do skupin se králíkům jednou denně podává zkoušená sloučenina ve formě krmivové přísady nebo na malém kousku želatinové cukrovinky. Kontrolní králíci dostávají pouze vehikulum, ať již v krmivu nebo na želatinové cukrovince. V průběhu studie se pokračuje v podávání potravy s obsahem cholesterolu a arašidového oleje a v podávání zkoušené sloučeniny. Hladinu cholesterolu v plasmě je možno stanovit v libovolném okamžiku v průběhu studie pomocí odběru krevního vzorku z marginální ušní vény. Po 5 měsících se králíci usmrtí, vyjmou se jim aorty z hrudního koše až k rozvětvení iliakálních artérií. Aorty se očistí od adventitia, podélně otevřou a obarví barvivem Sudan 4 (Holman et al., Lab. Invest. 1958, 7, 42 až 74). Procentický podíl obarvené plochy povrchu se kvantifikuje densometricky za použití systému pro analýzu obrazů Optimas (Optimas Image Analyzing System; Image Proccesing Systems). Snížené

ukládání lipidů je indikována snížením procentického podílu vybarvené plochy povrchu ve skupině léčených zvířat ve srovnání s kontrolními králíky.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat jakýmkoliv vhodným způsobem, který zajistí dopravení inhibitoru skvalen syntetasy do střev nebo jater. Tyto metody zahrnují orální, parenterální, intraduodenální cestu atd.

Při jednom způsobu podávání inhibitoru skvalen syntetasy podle vynálezu se tato látka může podávat jednou večer před spaním. Alternativně se mohou sloučeniny podle vynálezu podávat 2 až 3 x denně buď současně s jídlem, nebo mino ně. V každém případě bude množství a doba podání sloučeniny nebo sloučenin podle vynálezu záviset na léčeném subjektu, závažnosti jeho postižení, způsobu podávání a úsudku ošetřujícího lékaře. S ohledem na značnou variabilitu mezi jednotlivými pacienty je nutno dále uvedené dávkování považovat jen za orientační a ošetřující lékař může dávky léčiva nastavit pro vhodné snížení hladiny cholesterolu v plasmě u konkrétního pacienta. Při uvažování o vhodném požadovaném stupni hypocholesterolemické účinnosti musí lékař vzít v potaz různé faktory, jako je výchozí hladina cholesterolu, jiné faktory představující kardiovaskulární ohrožení, anamnéza a věk a motivace pacienta. Odborníkům v tomto oboru jsou známy pokyny Národního výchovného programu o cholesterolu (National Cholesterol Education Program) (v oběhu r. 1991; 83: 2154).

Obvykle leží účinná dávka inhibitoru skvalen syntetasy podle vynálezu v rozmezí od 0,0005 do 50 mg/kg/den, přednostně od 0,001 do 25 mg/kg/den, nejvýhodněji do 0,005 do 5 mg/kg/den. Pro člověka o průměrné hmotnosti 70 kg bude tedy denní dávka činit 0,000035 až 3,5 g, přednostně 0,00007 až 1,75 g, nejvýhodněji 0,00035 až 0,35 g.

Sloučeniny podle vynálezu také vykazují široké spektrum antifungální účinnosti, což lze potvrdit zředovací metodou na živné půdě nebo agaru.

Pokud se sloučeniny podle vynálezu podávají za účelem léčení fungálních infekcí, obvykle by se mělo používat jako jednotkové dávky dávky v rozmezí od 0,0005 do 100 mg/kg/den.

Antifungální účinnost sloučenin podle vynálezu je možno stanovit bioesejem za použití *Cryptococcus bhutenensis* FD 23971. Deset dnů starý šikmý agar s *C. bhutenensis* se promyje 10 ml sterilní vody a 300 μ l suspenze se smíchá se zkušebním médiem obsahujícím 0,67% médium s kvasinkovým dusíkem (Yeast Nitrogen Based Medium, Difco) a 0,5% glukosu. 150 ml teplého média se nalije na sterilní polystyrenové misky pro bioesej (245 x 245 x 20 mm) a nechá ztuhnout. V tuhém médiu se korkovrtem číslo 2 vytvoří dobře oddělené jamky a do těchto jamek se tečkováním přidá vhodný roztok zkoušené sloučeniny. Misky se inkubují 2 až 3 dny při 28°C a standardním způsobem se změří inhibiční zóny (vzhledem ke kontrole).

Při antifungálním léčení se sloučeniny podle vynálezu podávají savcům, například člověku, konvenčními metodami.

Vzhledem k tomu, že sloučeniny podle vynálezu jsou inhibitory biosyntézy cholesterolu, mohou také snižovat hladinu isoformy 4 apolipoproteinu E, která cirkuluje v krevním proudu. Isoforma 4 apolipoproteinu E, která se vytváří v mozku, cirkuluje také centrálním nervovým systémem a je přítomna v mozkomíšním moku. Sloučeniny podle vynálezu jsou užitečné při léčení Alzheimerovy choroby.

Isoforma 4 apolipoproteinu E (ApoE isoforma 4) je apolipoprotein, který představuje genový produkt allelu apolipoproteinu E typu 4 vnášený do krevního proudu na lipoproteinech, včetně LDL. Přítomnosti jedné nebo dvou kopií allelu apolipoproteinu typu 4 je považována za velmi zvýšený rizikový faktor pro vývoj Alzheimerovy choroby. Receptory lipoproteinu o nízké hustotě (LDL receptory) v játrech jsou zodpovědné za absorpci a odebírání různých lipoproteinů, včetně některých obsahujících ApoE isoformu E, z krevního proudu. LDL receptory jsou regulovány represory genu odvozenými od cholesterolu, které potlačují transkripci LDL receptoru. Inhibice biosyntézy cholesterolu snižuje přítomnost těchto represorů LDL genu odvozených od cholesterolu. Tím se zmírní potlačení produkce LDL receptoru, což vede k produkci přídavných LDL receptorů v játrech, a to má za následek odstranění přídavných množství lipoproteinů, včetně lipoproteinů obsahujících ApoE typu 4 z krevního proudu.

Účinnost sloučenin podle vynálezu při léčení Alzheimerovy choroby je možno stanovit zjištěním účinku těchto sloučenin na působení skvalen syntetasy prostřednictvím měření celkové konverze $[1-^3\text{H}]$ farnesyldifosfátu na $[^3\text{H}]$ skvalen v podstatě způsobem, který je popsán v publikaci Meth. Enzymol. 110, 359, 1985, za použití systému spotřebovávajícího kyslík a vytvářejícího anaerobní atmosféru popsaného v Analyt. Biochem. 203, 310, 1992, ve srovnání se známými kontrolními látkami, například zaragozovou kyselinou A. Toto stanovení je podrobněji popsáno výše.

Léčebnou účinnost sloučenin podle vynálezu v případě Alzheimerovy choroby je také možno demonstrovat stanovením množství činidla potřebného pro snížení hladiny cholesterolu, například hladiny LDL cholesterolu, v plasmě

určitých savců, jako jsou například kosmanovití, kteří vykazují podobný profil lipoproteinu v plasmě jako lidé (Crook et al., Arteriosclerosis 10, 625, 1990). Inhibitory syntézy cholesterolu, například inhibitory HMG-CoA reduktasy a inhibitor skvalen synthetasy, kterým je kyselina zaragozová A, snižují koncentrace cholesterolu v plasmě u těchto druhů (Baxter et al., J. Biol. Chem. 267, 11705, 1992). Tato zkouška je podrobněji popsána výše.

Při léčení Alzheimerovy choroby je možno sloučeniny podle vynálezu podávat konvenčními metodami. Účinná dávka inhibitoru skvalen synthetasy podle vynálezu při léčení Alzheimerovy choroby bude u dospělých ležet obvykle v rozmezí od asi 1 do asi 1000 mg (přednostně od 5 do 100 mg). Tuto dávku je možno podávat najednou nebo v podobě dvou až čtyř dílčích dávek. Dobře se může použít i dávkování zvýšeného podle potřeb.

Vzhledem k tomu, že sloučeniny podle vynálezu jsou inhibitory syntézy skvalen, jsou účinné při léčení acne vulgaris. Skvalen je hlavní součástí seba a dospělých tvoří přibližně 12 % seba. Závažnost onemocnění acne vulgaris vykazuje přímou korelaci s rychlostí sekrece seba a u několika sloučenin snižujících rychlost sekrece seba byla zjištěna účinnost proti akné. Prostřednictvím inhibice skvalenu mohou sloučeniny podle vynálezu snižovat rychlost sekrece seba, a tím zlepšovat stav při postižení akné. Po pubertě se koncentrace skvalenu v sebu čtyřnásobně zvyšuje a předpokládá se, že samotné toto zvýšení koncentrace skvalenu nebo jeho souhra s jinými změnami složení seba nebo s rychlostí sekrece seba usnadňuje vývoj akné. Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné při prevenci nebo zmírňování akné prostřednictvím snižování procentického podílu a celkového množství skvalenu v sebu.

Kromě snižování hladiny skvalenu v sebu mohou sloučeniny podle vynálezu prostřednictvím omezené tvorby epoxidů vést ke tvorbě seba s nižší zánětlivostí (metabolickým působením vždy přítomného P. acnes). Sloučeniny podle vynálezu mohou tedy vykazovat dvojí účinek při potlačování akné a představují tedy prostředek pro novou lepší léčbu akné ve srovnání s běžnými keratolytickými a antiandrogenními terapiemi.

Účinnost sloučenin podle vynálezu proti akné je možno demonstrovat zkoušením in vitro účinků těchto sloučenin v kultuře humánní mazové žlázy za použití podobných podmínek, jaké jsou popsány v FEBS Letters 200(1), 173 až 176 (1986) a J. Cell Science 95, 125 až 136 (1990). Přitom se kultura humánní mazové žlázy inkubuje se zkoušenou sloučeninou a v krátkém intervalu poté se měří produkce seba a kvalitativní změny jeho složení, přičemž naměřená data se porovnávají s kontrolními kulturami a kulturami ošetřenými jinými účinnými látkami.

Při léčení akné sloučeninami podle vynálezu se může používat konvenčních způsobů podávání. Každá dávkovací jednotka při léčení akné by měla přednostně obsahovat 0,001 až 1000 mg, s výhodou 0,01 až 400 mg účinné přísady. Denní dávka použitá pro léčení dospělého člověka by měla přednostně ležet v rozmezí od 0,001 do 5 000 mg, zvláště pak v rozmezí od 0,01 do 2 000 mg. Toto množství lze podávat v jedné až čtyřech denních dávkách v závislosti například na způsobu podávání a stavu pacienta.

Sloučenin podle vynálezu se také může používat v kombinaci s jinými farmaceutickými činidly. Tak například se jich může používat v kombinaci s fibráty, niaciny, ionexovými pryskyřicemi, antioxidanty, inhibitory Acat a sekvestranty žlučové kyseliny, jakožto prostředku pro snižování

hladiny cholesterolu v plasmě a prostředku pro léčení atherosklerosis. Alternativně jich lze použít ve spojení s jinými činidly proti akné (například topickými antibiotiky). Při kombinované terapii se jak inhibitory skvalensynthetasy podle vynálezu, tak jiná léčiva podávají savcům (například lidem) konvenčními metodami.

Sloučeniny je možno podávat jednotlivě nebo dohromady ve formě jakýchkoliv konvenčních orálních nebo parentálních dávkovacích forem, jako jsou kapsle, tablety, prášky, oplatky, suspenze nebo roztoky. Pro orální podávání, kterému se dává přednost, se může použít farmaceutických prostředků v podobě roztoků, suspenzí, tablet, pilulí, kapslí, prášků apod.

V závislosti na zamýšleném způsobu podávání mohou mít farmaceutické prostředky podle vynálezu podobu různých pevných, polopevných nebo kapalných dávkovacích forem, jako například podobu tablet, pilulí, kapslí, prášků, kapalin, suspenzí apod. Přednostně mají podobu jednotkových dávkovacích forem, které se hodí pro jednotlivé podání přesně odměřených dávek. Farmaceutické prostředky mohou obsahovat běžné farmaceutické nosiče nebo excipienty, přičemž sloučenina nebo sloučeniny podle vynálezu tvoří v těchto prostředcích účinnou složku. Takové farmaceutické prostředky mohou dále obsahovat i jiná medicínální nebo farmaceutická činidla, nosiče, adjuvanty atd.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou obsahovat 0,1 až 95, přednostně 1 až 70 % sloučeniny nebo sloučenin podle vynálezu. Podávaný prostředek bude v každém případě obsahovat sloučeninu nebo sloučeniny podle vynálezu v množství účinném pro léčení symptomů léčeného pacienta, tj. symptomů hypercholesterolemie, atherosklerosy, Alzheimerovy choroby nebo fungální infekce.

V případě pevných farmaceutických prostředků se může používat konvenčních netoxických pevných nosičů, jako jsou například mannitol, laktosa, škrob, stearan hořečnatý, sodná sůl sacharinu, mastek, celulosa, glukosa, sacharosa, uhličitan hořečnatý apod., vždy ve farmaceutické čistotě.

Kapalné farmaceutické prostředky je možno vyrábět rozpuštěním, dispergací, nebo jinou úpravou, sloučeniny nebo sloučenin podle vynálezu a případným smísením s farmaceutickými adjuvanty a nosiči, jako jsou například voda, roztok chloridu sodného, vodný roztok dextrosy, glycerol, ethanol apod., pomocí nichž se účinná přísada převede do podoby roztoku nebo suspenze.

Způsoby výroby různých farmaceutických prostředků obsahujících určené množství účinné přísady jsou známe nebo jsou odborníkům v tomto oboru zřejmé ve světle tohoto popisu. Vhodné příklady jsou uvedeny v Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter Pa, 15. vydání, 1975.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Uvedené příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Ethylester trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny

P ř í k l a d 1 A

(4-Chlorfenyl)(neopentyl)amin

Pivalaldehyd (20,4 g, 236 mmol, 25,6 ml) se při teplotě okolí přidá k roztoku 4-chloranilinu (30,2 g, 236 mmol) v koncentrované kyselině octové (475 ml). Po 1,5 hodiny se reakční směs ochladí na 0°C a během 15 minut se k ní po částech přidá natriumborhydrid (11,7 g, 307 mmol). Získaná směs se míchá 1 hodinu a zředí vodou. Zředěná směs se extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené organické extrakty se promyjí postupně vodou (3x), 2N vodným roztokem hydroxidu sodného (2x), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 47,2 g (99 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě špinavě bílé pevné látky, které se použije v surovém stavu pro následující stupeň.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,10 (d, 2H), 6,53 (d, 2H), 3,65 (br s, 1H), 2,85 (s, 2H), 0,98 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 B

(5-Chlor-2-neopentylaminofenyl)naftalen-1-ylmethanol

Roztok (4-chlorfenyl)(neopentyl)aminu (6,58 g, 33,3 mmol) v benzenu (15 ml) se při 0°C pod atmosférou dusíku

přidá k roztoku chloridu boritého (1,0M v xylenech, 36,6 ml, 36,6 mmol) v benzenu (40 ml). Po skončení přídavku se získaná směs 2 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, opět ochladí na 0°C a přidá se k ní roztok 1-naftaldehydu (5,72 g, 36,6 mmol, 5,0 ml), triethylaminu (6,74 g, 66,6 mmol, 9,3 ml) a benzenu (15 ml). Získaná směs se míchá 1 hodinu, načež se zředí ethylacetátem a 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a intenzivně protřepe. Vodná vrstva se zalkalizuje 5N vodným roztokem hydroxidu sodného a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2x). Organické vrstvy se spojí, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltrují, zkoncentrují za sníženého tlaku a přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 5 : 1, jako elučního činidla. Získá se 7,95 g (67 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky.

MS (PCI): 354.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,15 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,42 (br s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,38 (br s, 1H), 0,84 (s, 9 H).

P ř í k l a d 1 C

Ethylester 3-[[4-chlor-2-(hydroxynaftalen-1-ylmethyl)fenyl]-neopentylkarbamoyl]akrylové kyseliny

Chlorid monoethylesteru kyseliny fumarové (5,48 g, 33,7 mmol) se přidá ke směsi (5-chlor-2-neopentylaminofenyl)-naftalen-1-ylmethanolu (7,95 g, 22,5 mmol) a hydrogenuhličitanu sodného (3,77 g, 45,0 mmol) v methylenchloridu (45 ml). Získaná směs se míchá 18 hodin při teplotě okolí a zředí methylenchloridem. Zředěná směs se promyje vodou (2x) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za

sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 5 : 1, jako elučního činidla. Získá se 10,12 g (94 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle žluté pěny.

MS (PCI): 480.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , hlavní rotamer): δ 7,85 - 7,69 (m, 4H), 7,58 - 7,15 (m, 6H), 6,51 (d, 1H), 6,18 (d, 2H), 4,44 (d, 1H), 4,06 (qd, 2H), 3,20 (d, 1H), 2,58 (d, 1H), 1,21 (t, 3H), 0,92 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 D

Ethylester trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny

Uhličitan draselný (5,82 g, 42,2 mmol) se přidá k roztoku ethylesteru 3-[[4-chlor-2-(hydroxynaftalen-1-yl-methylfenyl]neopentylkarbamoyl]akrylové kyseliny (10,1 g, 21,1 mmol) v ethanolu (60 ml). Získaná směs se míchá 12 hodin při teplotě okolí a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Vzniklá zbytek se vyjme do etheru, promyje vodou (2x) a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodný a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 5 : 1, jako elučního činidla. Získá se 8,75 g (86 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

MS (PCI): 481 ($\text{M} + \text{H}^+$).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,51-7,30 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,15 (qd, 2H), 3,48 (d, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,04 (s, 9H).

Sloučeniny uvedené v nadpisech příkladů 2 až 6 se vyrobí postupem, jaký je popsán v příkladu 1.

P ř í k l a d 2

Ethylester trans-7,8-methylenedioxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

výtěžek: 87 %

MS (PCI): 491 (M + H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (td, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,87 (d, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,37 (d, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,07 (s, 9H).

P ř í k l a d 3

Ethylester trans-7-chlor-5-(1-bromnaftalen-2-yl)-
1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

výtěžek: 90 %

MS (PCI): 560 (M + H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (m, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,44 (d, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,01 (s, 9H).

P ř í k l a d 4

Ethylester trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-
1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

výtěžek: 67 %

MS (PCI): 510.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,91 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,15 (qd, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,48 (d, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,04 (s, 9H).

P ř í k l a d 5

Ethylester trans-7-chlor-5-(4-hydroxynaftalen-1-yl)-
1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

výtěžek: 67 %

MS (PCI): 496.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,38 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,45 (d, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 1,24 (t, 3H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 5 A

Ethylester trans-7-chlor-5-(4-dimethylaminonaftalen-1-yl)-
1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

výtěžek: 81 %

MS (PCI): 523.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,49-7,28 (m, 5H), 7,16 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,15 (qd, 2H), 3,47 (d, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,94 (s, 6H), 2,84 (d, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 5 B

Ethylester trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-
1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

výtěžek: 88 %

MS (PCI): 461 (M + 2H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,44 (td, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,05 (s, 9H).

P ř í k l a d 5 C

Ethylester trans-7-chlor-5-(5-jodnaftalen-1-yl)-
1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

výtěžek: 86 %

MS (PCI): 606 (M + H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,67 (t, 1H),
7,43 (m, 3H), 7,01 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,15 (qd, 2H), 3,48
(d, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,02 (s, 9H).

P ř í k l a d 5 D

Ethylester trans-7-methylthio-5-(1-naftyl)-
1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

výtěžek: 89 %

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (s, 9H); 1,25 (t, 3H); 2,07 (s, 3H); 2,85 (q,
1H); 3,08 (q, 1H); 3,48 (d, 1H); 4,14 (c, 2H); 4,53, 4,46, 4,58, 4,61 (m, 2H); 6,4 (d,
1H); 6,63 (s, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,33 (q, 2H); 7,44 (t, 1H); 7,56 (c, 2H); 7,82 (d, 1H);
7,89 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 E

Ethylester trans-7-trifluormethoxy-5-(1-naftyl)-
1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

výtěžek: 43 %

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (s, 9H); 1,25 (t, 3H); 2,87 (q, 1H); 3,11 (q,
1H); 3,5 (d, 1H); 4,15 (q, 2H); 4,55, 4,57, 4,59, 5,62 (m, 2H); 6,38 (d, 1H); 6,63 (s,
1H); 7,23 (c, 1H); 7,31 (t, 1H); 7,46 (c, 3H); 7,58 (t, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,91 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 F

Ethylester trans-7,8-ethylenedioxy-5-(1-naftyl)-
1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

výtěžek: 18 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (s, 9H); 1,26 (t, 3H); 2,85 (q, 1H); 3,06 (q, 1H); 3,38 (d, 1H); 4,04, 4,25 (c, 6H); 4,52 (d, 1H); 4,59 (t, 1H); 6,03 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,33 (t, 1H); 7,44 (t, 1H); 7,56 (q, 2H); 7,8 (d, 1H); 7,87 (t, 2H).

P ř í k l a d 5 G

Ethylester trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-
1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí postupy
popsanými v příkladech 1C a 1D.

výtěžek: 73 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (s, 9H); 1,26 (t, 3H); 2,87 (q, 1H); 3,12 (q, 1H); 3,57 (d, 1H); 4,15 (m, 2H); 4,54 (q, 1H); 4,61 (d, 1H); 6,67 (s, 1H); 6,83 (s, 1H); 7,31 (t, 1H); 7,44 (d, 2H); 7,61 (m, 3H); 7,86 (d, 1H); 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 6

Ethylester trans-7,8-trimethylen-5-(naftalen-1-yl)-
1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

výtěžek: 93 %

MS (PCI): 487 ($\text{M} + \text{H}^+$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (m, 3H), 7,63–7,29 (m, 5H), 6,69 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,17 (m, 4H), 3,55 (d, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,57 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,08 (s, 9H).

P ř í k l a d 6 A

Methylester trans-7-chlor-5-(4-methylaminonaftalen-1-yl)-
1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

α -Chlorethylchlorformiát (109 mg, 765 μ mol, 83 μ l) se při 0°C přidá k roztoku ethylesteru trans-7-chlor-5-(4-dimethylaminonaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny (364 mg, 696 μ mol) v 1,2-dichlorethanu (3,5 ml). Získaná směs se zahřívá ke zpětnému toku. Po 4 hodinách se ke směsi přidá další ACE-Cl (380 μ l). Další dávka ACE-Cl (750 μ l) se ke směsi přidá příští ráno a také ráno druhého dne. Třetího dne ráno se hnědá reakční směs ochladí na teplotu okolí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získaná hnědá pěna se vyjme do methanolu (7 ml) a směs se zahřívá 4 hodiny ke zpětnému toku, ochladí na teplotu okolí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 2 : 1 s obsahem 1 % triethylaminu. Získá se 279 mg (81 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě béžové pěny.

MS (PCI): 495.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43–7,29 (m, 4H), 6,68 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,56 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 6 B

Ethylester trans-7-chlor-5-(4-fenylnaftalen-1-yl)-
1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové
kyseliny

P ř í k l a d 6 B 1

Ethylester trans-7-chlor-5-(4-trifluormethansulfonyloxy)-naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny

Anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny (208 mg, 739 μmol , 120 μl) se při 0°C přidá k roztoku ethylesteru trans-7-chlor-5-(4-hydroxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny (305 mg, 616 μmol), pyridinu (195 mg, 2,46 mmol, 200 μl) a methylenchloridu (3 ml). Oranžová směs se postupně zahřeje na teplotu okolí, 5 hodin míchá a zředí etherem. Zředěná směs se promyje vodou (2 x) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se 356 mg (92 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,67-7,36 (m, 6H), 6,59 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,15 (qd, 2H), 3,49 (d, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 6 B 2

Ethylester trans-7-chlor-5-(4-fenylnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny

Ke směsi ethylesteru trans-7-chlor-5-(4-trifluormethansulfonyloxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny (160 mg, 255 μmol) v toluenu (2,5 ml) se postupně přidá tetrakis(trifenylfosfin)-palladium(0) (9,4 mg, 8,2 μmol), 2M vodný roztok uhličitanu sodného (330 μl , 663 μmol), ethanol (1 ml), kyselina boronová

(34,2 mg, 280 μ mol) a chlorid lithný (21,6 mg, 510 μ mol). Získaný oranžový roztok se 28 hodin zahřívá na 95°C. Vzniklý černý roztok se ochladí na teplotu okolí, zředí ethylacetátem, promyje 1N vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se 137 mg (97 %) složeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

MS (PCI): 556.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,63–7,34 (m, 11H), 6,73 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,63 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,53 (d, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 1,28 (t, 3H), 1,09 (s, 9H).

P ř í k l a d 6 C

Ethylester trans-7-chlor-5-(4-karboxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny

Roztokem ethylesteru trans-7-chlor-5-(4-trifluormethansulfonyloxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny (152 mg, 242 μ mol), octanu draselného (95 mg, 968 μ mol), octanu palladnatého (3 mg, 12 μ mol), 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenu (27 mg, 48 μ mol) a dimethylsulfoxidu (3 ml) se 10 minut při 60°C vede plynný oxid uhelnatý a směs se udržuje pod atmosférou oxidu uhelnatého další 3 hodiny. Poté se reakční směs zředí vodou a extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí preparativní chromatografií na deskách za použití směsi chloroformu, methanolu a nasyceného roztoku hydroxidu amonného v poměru 80 : 15 : 1, jako elučního

činidla. Získá se 99 mg (78 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě béžové pevné látky.

MS (PCI): 524.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 9,17 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,66–7,34 (m, 5H), 6,68 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,18 (qd, 2H), 3,51 (d, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 1,27 (t, 3H), 1,06 (s, 9H).

P ř í k l a d 6 D

Ethylester trans-7-chlor-5-(5-methylnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny

Methylolithium (1,4M roztok v etheru, 310 μl , 431 μmol) se při 0°C přidá k roztoku 1-aza-5-stannabicyklo-[3.3.3]undekanchloridu (127 mg, 431 μmol) a etheru (2 ml). Získaná směs se míchá 30 minut při 0°C a poté zahřeje na teplotu okolí a v míchání se pokračuje další 30 minut, načež se směs zkoncentruje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se smísí s ethylesterem trans-7-chlor-5-(5-jodnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny (218 mg, 359 μmol), komplexem chloridu [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladnatého s dichlormethanem (1 : 1) (5,8 mg, 7,2 μmol) a toluenem (5 ml). Získaná směs se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku, ochladí na teplotu okolí, zředí etherem, promyje 0,2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 5 : 1, jako elučního činidla. Získá se 34 mg (19 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílého prášku.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48–7,17 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,16 (qd, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,04 (s, 9H).

P ř í k l a d 6 E

Ethylester trans-7-chlor-5-(5-fenylnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny

Provede se reakce podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 6B2, za použití trans-7-chlor-5-(5-jodnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny, jako výchozí látky, za bezvodých podmínek, přičemž se použije fluoridu cesného namísto chloridu lithného a dimethylformamidu, jako rozpouštědla.

výtěžek: kvantitativní

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55-7,36 (m, 11H), 6,66 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,15 (qd, 2H), 3,50 (d, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,06 (s, 9H).

P ř í k l a d 6 F

Ethylester trans-7-chlor-5-(5-acetylnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny

Směs ethylesteru trans-7-chlor-5-(5-jodnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny (204 mg, 337 μmol), chloridu bis(trifenylyl)fosfin)palladnatého (24 mg, 34 μmol), (1-ethoxyvinyl)-tributylcín (134 mg, 370 μmol, 125 μl) a toluenu (2 ml) se pod atmosférou dusíku 48 hodin zahřívá na 100°C, ochladí na teplotu okolí a přidá se k ní 2N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (2 ml). Získaná směs se míchá 24 hodin, načež se zředí etherem. Zředěná směs se promyje vodou, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 3 : 1, jako

elučního činidla. Získá se 163 mg (92 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle hnědé pěny.

MS (PCI): 522 (M + H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,14 (qd, 2H), 3,48 (d, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 7

Ethylester trans-7,8-trimethylen-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny

P ř í k l a d 7 A

Ethylester 4-[[4,5-trimethylen-2-(hydroxynaftalen-1-yl)-methyl]fenyl](neopentyl)amino]but-2-enové kyseliny

Ethyl-4-bromkrotonát (203 mg, 1,05 mmol, 145 µl) se při teplotě okolí přidá ke směsi (4,5-trimethylen-2-neopentylaminofenyl)naftalen-1-ylmethanolu (344 mg, 956 µmol; připravenému podle příkladu 1) a uhličitanu draselného (159 mg, 1,15 mmol) v dimethyformamidu (2 ml). Získaná směs se míchá 20 hodin, načež se k ní přidá další dávka uhličitanu draselného (1,32 g, 956 mmol) a ethyl-4-bromkrotonátu (922 mg, 4,78 mmol, 658 µl). Po dalších 18 hodinách se směs zředí etherem, promyje postupně vodou (2 x) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 5 : 1, jako elučního činidla. Získá se 193 mg (43 %) sloučeniny uvedená v nadpisu.

P ř í k l a d 7 B

Ethylester trans-7,8-trimethylen-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny

Ethylester 4-[[4,5-trimethylen-2-(hydroxynaftalen-1-yl)methyl]fenyl](neopentyl)amino]but-2-enové kyseliny (193 mg, 408 μ mol) se smísí s ethanolem (3 ml) a uhličitanem draselným (113 mg, 817 μ mol). Získaná směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti, zředí ethylacetátem a promyje postupně vodou (2 x) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 10 : 1, jako elučního činidla. Získá se 127 mg (66 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě špinavé bílé pevné látky.

MS (PCI): 472.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,33 (br s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,13 (dd, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,65 (d, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,31–1,87 (m, 4H), 1,25 (t, 3H), 1,09 (s, 9H).

P ř í k l a d 8

Ethylester trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí postupem popsaným v příkladu 7, Na počátku se však použije 10 ekvivalentů uhličitanu draselného a 5 ekvivalentů 4-bromkrotonátu a směs se míchá 72 hodin při teplotě okolí. Výtěžek 27 % ze dvou stupňů

MS (PCI): 466 ($\text{M} + \text{H}^+$).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,04 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,55 (d, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,34 (m, 1H) 2,11 (m, 1H), 1,25 (t, 3H), 1,12 (s, 9H).

P ř í k l a d 9

Trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

Uhličitan draselný (5,03 g, 36,5 mmol) se přidá k roztoku ethylesteru sloučeniny uvedené v nadpisu (18,75 g, 18,2 mmol) v methanolu (60 ml) a vodě (10 ml). Získaná směs se 18 hodin zahřívá na 60°C, ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje. Získaný zbytek se vyjme do vody, vzniklá směs se okyselí vodným roztokem 1N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem (3x). Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi chloroformu, methanolu a nasyceného roztoku hydroxidu amonného v poměru 80 : 15 : 1, jako elučního činidla. Čirý olejovitý zbytek se vyjme do ethylacetátu, promyje 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a přefiltruje přes vrstvu celitu. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a pevný zbytek se trituruje se směsí etheru a hexanů. Získá se 7,39 g (89 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

MS (PCI): 453 (M + H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (m, 3H), 7,60 (t, 1H), 7,49–7,30 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,51 (dd, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,14 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 1,05 (s, 9H).

Sloučeniny uvedené v nadpisech příkladů 10 až 16 se vyrobí postupem popsaným v příkladu 9.

P ř í k l a d 10

Trans-7,8-methylenedioxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 66 %

MS (PCI): 463 (M + H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,91 (d, 2H), 4,54 (m, 2H), 3,39 (d, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 1,07 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 0 B

Trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 81 %

MS (PCI): 433 (M + 2H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,51 (dd, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 0 C

Trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 78 %

MS (PCI): 449 (M + 2H⁺).

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,05 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,67 (d, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 0,96 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 0 D

Trans-7-chlor-5-(5-jodnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 98 %

MS (PCI): 578 (M + H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,00 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,50 (t, 1H), 3,49 (t, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 0 E

Trans-7-chlor-5-(5-methylnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 98 %

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50-7,20 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,50 (d, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 0 F

Trans-7-chlor-5-(5-fenylnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 86 %

MS (PCI): 528 (M + H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,56-7,33 (m, 11H), 6,66 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,53 (dd, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 1,06 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 0 G

Trans-7-chlor-5-(5-acetylnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 53 %

MS (PCI): 494 (M + H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,70 (nm, 2H), 7,44 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,48 (d, 1H), 3,14 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 1

Trans-7-chlor-5-(1-bromnaftalen-2-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 62 %

MS (PCI): 532 (M + H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (m, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,63 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 2

Trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 96 %

MS (PCI): 482.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,92 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,48 (d, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 1,04 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 3

Trans-7-chlor-5-(4-hydroxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 20 %

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (m, 4H), 6,93 (d, 1H), 6,46 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,63 (d, 1H), 2,83 (m, 2H), 1,02 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 3 A

Trans-7-chlor-5-(4-dimethylaminonaftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 92 %

MS (PCI): 495.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,17 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,50 (t, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,94 (s, 6H), 2,89 (app d, 1H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 3 B

Trans-7-chlor-5-(4-methylaminonaftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 70 %

MS (PCI): 481.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,51-7,29 (m, 5H), 6,69 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,52 (t, 1H), 3,47 (d, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,92 (dd, 1H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 3 C

Trans-7-chlor-5-(4-fenylnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 64 %

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, hlavní konformer): δ 7,95 (m, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,69 - 7,32 (m, 9H), 6,62 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,70 (d, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 1,06 (s, 9H)

P ř í k l a d 1 3 D

Trans-7-chlor-5-(4-karboxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 84 %

MS (PCI): 496.

¹H NMR (250 MHz, CD₃OD) δ 8,99 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,64–7,34 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,65 (d, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 1,04 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 3 E

Trans-7-chlor-5-(4-methoxykarbonylnaftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

Ethylester sloučeniny uvedené v nadpisu se vyrobí podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 6C, použije se však methanolu (20 ekvivalentů) a triethylaminu (2 ekvivalentů) v dimethylformamidu namísto dimethylsulfoxidu a uhličitanu draselného. Hydrolýza sloučeniny uvedené v nadpisu se provede postupem popsaným v příkladu 9.

MS (PCI): 510.

P ř í k l a d 1 4

Trans-7,8-trimethylen-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 72 %

MS (PCI): 472.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (dd, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,69 (d, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,92 (t, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,55 (m, 2H), 1,98 (quintet, 2H), 1,04 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 5

Trans-7,8-trimethylen-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 85 %

MS (PCI): 444.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,49 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,59 (d, 1H), 2,87 (m, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,97 (quintet, 2H), 1.14 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 6

Trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 56 %

MS (PCI): 438.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,54–7,36 (m, 4H), 7,04 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,92 (dd, 1H), 3,54 (d, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,11 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 7

Methylester (-)-(R)-O-[trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-octové kyseliny a methylester (+)-(R)-O-[trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]octové kyseliny

Hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbo-diimidu (309 mg, 1,61 mmol) a 4-dimethylaminopyridin (59 mg, 484 μmol) se při teplotě okolí přidají k roztoku trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny (606 mg, 1,34 mmol) a methyl-

(R)-laktátu (168 mg, 1,61 mmol) v methylenchloridu (15 ml). Získaná směs se míchá 5 hodin, zředí etherem, promyje postupně 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu (200 ml) za použití směsi hexanů a etheru v poměru 3 : 1, jako elučního činidla.

Jako méně polární frakce se izoluje 268 mg methyl-esteru (R)-O-[(+)-trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]octové kyseliny ve formě bílé pevné látky

$[\alpha]_D^{25} +179,1^\circ$ (c 0,92, chloroform).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (m, 3H), 7,61 (t, 1H), 7,50–7,31 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,11 (q, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,26 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,05 (s, 9H).

Jako polárnější frakce se izoluje 570 mg methyl-esteru (R)-O-[(–)-trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]octové kyseliny ve formě bílé pevné látky.

$[\alpha]_D^{25} -132,1^\circ$ (c 1,2, chloroform).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,63–7,32 (m, 6H), 6,66 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,15 (q, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,48 (d, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,05 (s, 9H).

P ř í k l a d 1 8

(–)-Trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

Uhličitan draselný (137 mg, 994 μmol) a voda (0,5 ml) se přidají k roztoku methylesteru (–)-(R)-O-[trans-7-chlor-

5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]octové kyseliny (268 mg, 497 μmol) v methanolu (5 ml). Získaná směs se 14 hodin zahřívá na 60°C a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme do vody, okyselí 2N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití 5% methanolu v methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se 208 mg (93 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -159^{\circ}$ ($c = 1,0$, chloroform)

P ř í k l a d 19

(+)-Trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí postupem popsaným v příkladu 18.

výtěžek 89 %

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +185,5^{\circ}$ ($c = 1,1$, chloroform)

P ř í k l a d 20

Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina

P ř í k l a d 20 A

(5-Chlor-2-neopentylamino)fenyl-(1-naftyl)methylthioglykolová kyselina

Směs 6,0 g (17 mmol) (5-chlor-2-neopentylamino)fenyl-(1-naftyl)methanolu, 6 ml (86 mmol) merkaptooctové

kyseliny a 50 ml 6N vodné kyseliny chlorovodíkové se 5 hodin zahřívá pod atmosférou dusíku na 100°C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí 200 ml vody a míchá několik hodin při teplotě místnosti. Vzniklá směs se přefiltruje, oddělená pevná látka se promyje několikrát vodou a poté usuší na vzduchu. Získá se 7,26 g (kvantitativní výtěžek) požadovaného produktu ve formě béžově zabarvené pevné látky. ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,9 (s, 9H), 2,86 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (c, 2H), 7,42 (d, 4H), 7,78 (c, 4H).

P ř í k l a d 2 0 B

7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin

K roztoku 7,26 g (17 mmol) (5-chlor-2-neopentylamino)-fenyl-(1-naftyl)methylthioglykolové kyseliny v 800 ml dichlormethanu se přidá 14,4 g (33,9 mmol) metho-p-toluensulfonátu 1-cyklohexyl-3-(2-morfolinoethyl)karbodiimidu. Reakční směs se míchá přes noc pod atmosférou dusíku. Analýza TLC poté ukáže, že reakce ještě zcela neproběhla, a tak se přidá dalších 3,6 g (8,5 mmol) karbodiimidu, načež se reakční směs míchá přes noc při teplotě místnosti.

Poté se reakční směs zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi 200 ml ethylacetátu a 100 ml vody. Ethylacetátová vrstva se promyje postupně 2 x 100 ml vody a 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodný a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek (7,8 g) se chromatografuje na 700 g silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 85 : 15, jako elučního činidla. Získá se 4,84 g (69,5 %) požadovaného produktu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,11 (s, 9H), 3,08 (d, 1H), 3,34 (2d, 2H), 4,51 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,28 (c, 2H), 7,4

(t, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,93 (t, 3H), 8,02 (d, 1H).

P ř í k l a d 2 0 C

terc. Butylester trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny

Roztok lithiundiisopropylamidu v cyklohexanu [11,8 ml (17,7 mmol) 1,5M roztoku] se pod atmosférou dusíku pomalu přidá k míchanému roztoku 4,84 g, (11,8 mmol) 7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepinu v 225 ml bezvodého tetrahydrofuranu ochlazenému na -70°C. Získaný roztok se míchá 45 minut při -70°C, načež se k němu pomalu přidá 2,1 ml (13,0 mmol) terc. butylbromacetátu. Vzniklý roztok se přes noc pomalu ohřeje na teplotu místnosti a smísí se se 300 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a 100 ml ethylacetátu. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 3 x 200 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se postupně promyjí 300 ml vody a 230 ml vodného roztoku chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek (6,0 g) se chromatografuje na 500 g silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla. Získá se 5,6 g (91 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě směsi cis a trans isomerů v poměru 5 : 2.

Roztok 3,03 g (21,9 mmol) uhličitanu draselného v 60 ml vody se přidá k roztoku 5,6 g (10,7 mmol) roztoku směsi cis a trans isomerů sloučeniny uvedené v nadpisu ve 225 ml methanolu. Získaný roztok se 90 minut zahřívá na 60°C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda (100 ml) a vodná směs se extrahuje 3 x 100 ml ethylacetá-

tu. Spojené ethylacetátové roztoky se promyjí postupně 100 ml vody a 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek (5,15 g) se chromatografuje na 500 g silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla. Získá se 4,54 g (81 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,11 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 2,41 (q, 1H), 3,08 (q, 1H), 3,41 (d, 1H), 3,8 (q, 1H), 4,49 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,3 - 7,64 (c, 5H), 7,92 (d, 1H), 8,0 (d, 1H).

P ř í k l a d 2 0 C 1

7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina (směs diastereomerů)

Míchaná směs 50,0 g (141 mmol) (5-chlor-2-neopentylaminofenyl)naftalen-1-ylmethanolu, 27,58 g (184 mmol, 1,3 ekvivalentu) merkaptojantarové kyseliny a 340 ml kyseliny propionové se zahřívá na 130°C za současného proplachování dusíkem. Po 48 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti. Vzniklá sraženina se smísí s 200 ml vody, vodná směs se ochladí za míchání na -5°C a přefiltruje. Získá se 60,83 g (92 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě špinavě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3) ukáže přítomnosti tří sloučenin v poměru 2 : 2 : 1, charakteristické sadami píků 6,64 (s), 3,81 (dd), 1,11 (s), 6,73 (s), 4,16 (dd), 1,13 (s), 5,69 (s), 3,59 (dd), 0,63 (s).

P ř í k l a d 2 0 D

Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina

Trifluooctová kyselina (38 ml) se při teplotě místnosti pomalu přidá k míchanému roztoku 4,5 g terc.butyl-esteru trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny ve 38 ml dichlormethanu. Získaný roztok se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se trituruje s diethyletherem a pevná látka odfiltruje. Získá se 2,11 g sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku, zbytek se trituruje s diethyletherem a vzniklá směs se přefiltruje. Získá se dalších 1,05 g sloučeniny uvedené v nadpisu (celkový výtěžek 86 %).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,12 (s, 9H), 2,62 (q, 1H), 3,19 (q, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,83 (q, 1H), 4,48 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,3 - 7,64 (c, 5H), 7,94 (d, 3H), 8,0 (d, 1H).

P ř í k l a d 2 0 D 1

Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina

Roztok 30,0 g (64,1 mmol) 7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny (směsi diastereomerů) ve 120 ml suchého tetrahydrofuranu se smísí s 22,0 ml 25% roztoku methoxidu sodného v methanolu (96 mmol, 1,5 ekvivalentu). Reakční směs se 6 hodin zahřívá na 40°C, ochladí na teplotu místnosti a smísí s 144 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a poté 350 ml vody. Vodná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a poté přefiltruje. Získá se 29,10 g (97 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě světle broskvově zabarvené granulární pevné látky.

^1H NMR je identické jako v příkladu 20D.

P ř í k l a d 2 1

Methylester (-)-(S)-O-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]octové kyseliny a methylester (+)-(S)-O-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]octové kyseliny

K roztoku 1,5 g, (3,2 mmol) trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny a 0,61 ml (6,4 mmol) (S)-methyllaktátu ve 30 ml dichlormethanu ochlazenému na 0°C se pod atmosférou dusíku přidá 1,1 g hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (5,8 mmol) a 45 mg 4-dimethylaminopyridinu. Reakční směs se míchá 3,5 hodiny při teplotě místnosti a zředí 80 ml dichlormethanu. Získaný roztok se promyje postupně 70 ml 1N vodné kyseliny chlorovodíkové, 70 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 70 ml roztoku chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek (1,63 g) se podrobí mžikové chromatografii na 600 g silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 1, jako elučního činidla. Získá se 716 mg méně polárního diastereomeru, 72 mg polárnějšího diastereomeru a 739 mg směsi těchto dvou diastereomerů (celkový výtěžek 86 %).

P ř í k l a d 2 1 A

Methylester (-)-(S)-O-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]octové kyseliny
(méně polární diastereomer)

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,10 (s, 9H); 1,49 (d, 3H); 2,60 (q, 1H); 3,25 (q, 1H); 3,40 (d, 1H); 3,72 (s, 3); 3,87 (q, 1H); 4,47 (d, 1H); 5,08 (q, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,79 (d, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,35-7,45 (m 3H); 7,50 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,93 (d, 2H); 7,99 (t, 1H).

[α]_D²⁰ -261° (methanol)

P ř í k l a d 2 1 B

Methylester (+)-(S)-O-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]octové kyseliny
(polárnější diastereomer)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,11 (s, 9H); 1,47 (d, 3H); 2,59 (q, 1H); 3,27 (q, 1H); 3,41 (d, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,87 (q, 1H); 4,48 (d, 1H); 5,10 (q, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,79 (d, 1H); 7,26-7,45 (m, 4H); 7,50 (t, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,92 (d, 2H); 7,99 (t, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}^{20}} +202^\circ$ (methanol)

P ř í k l a d 2 1 C

Methylester (-)-(S)-O-[trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]octové kyseliny

Postupuje se podle příkladu 21.

Méně polární (-)-diastereomer
výtěžek 29 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (s, 9H); 1,5 (d, 3H); 2,98 (q, 1H); 3,26 (q, 1H); 3,57 (d, 1H); 3,71 (s, 3H); 4,54 (q, 1H); 4,59 (d, 1H); 5,09 (q, 1H); 6,67 (s, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,73 (t, 1H); 7,44 (2d, 2H); 7,62 (m, 3H); 7,91 (t, 3H).

Polárnější (+)-diastereomer
výtěžek 23 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 9H); 1,45 (d, 3H); 2,99 (q, 1H); 3,14 (q, 1H); 3,57 (d, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,55 (t, 1H); 4,6 (d, 1H); 5,11 (q, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,3 ((t, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,6 (m, 3H); 7,84 (d, 1H); 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 2 2

(-)-Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina

Roztok 269 mg (1,95 mmol) uhličitanu draselného v 8 ml vody se přidá k roztoku 360 mg (0,65 mmol) methylesteru (-)-(S)-O-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]octové kyseliny (méně polární diastereomer) ve 25 ml methanolu. Získaný roztok se 2 hodiny zahřívá na 60°C, ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda (10 ml) a vodný roztok se okyselí 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje 3 x 30 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí 70 ml roztoku chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltrují a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se 290 mg (95 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,12 (s, 9H); 2,57 (q, 1H); 3,18 (q, 1H); 3,42 (d, 1H); 3,82 (q, 1H); 4,50 (d, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,26-7,45 (m, 3H); 7,51 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,93 (d, 3H); 7,99 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ -288° (methanol)

P ř í k l a d 2 2 A

(R)- α -Methylbenzylamoniová sůl (-)-trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny

Směs 10,0 g (21,4 mmol) trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny, 224 ml 95% ethanolu a 2,8 ml (21 mmol) (R)-(+)- α -methylbenzylaminu se zahřívá ke zpětnému toku a poté ochladí, přičemž se zaočkuje sloučeninou uvedenou v nadpisu. Získaná suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pevná látka se oddělí a při rozpustí v 60 ml refluxujícího 95% ethanolu. Vzniklá směs se 5 minut zahřívá ke zpětnému toku a přes noc za míchání pomalu ochladí na teplotu místnosti. Ze směsi se odfiltruje bílá pevná látka, která se vysuší za vakua. Získá se 3,98 g (29 %) sloučeniny uvedené v

nadpisu ve formě ethanolátu, která vykazuje diastereomeric-
kou čistotu 99,8 % stanovenou chirální chromatografií.

$[\alpha]_D -217,3^\circ$ (c 1,0, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,03-7,90 (m, 4H), 7,61-7,23 (m, 10H), 6,79 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,00 (br s, 4H), 4,40 (d, 1H), 4,22 (q, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,73 (q, 2H), 3,34 (d, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,32 (dd, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,08 (s, 9H).

P ř í k l a d 2 2 B

(-)-Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-
tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina

(R)- α -methylbenzylamoniová sůl (-)-trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny ve formě ethanolátu (3,50 g, 5,51 mmol) se za míchání při teplotě místnosti smísí se 35 ml ethylacetátu a 17 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Získané dvě homogenní fáze se od sebe oddělí a vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (2 x 15 ml). Spojené organické fáze se zkoncentrují za sníženého tlaku, čímž se získá 2,48 g (96 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H NMR}$ je identické s příkladem 22.

P ř í k l a d 2 2 C

(-)-Trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

Postupem popsaným v příkladu 22 se za použití méně polárního (-)-diastereomeru z příkladu 21C vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu.

výtěžek 60 %

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) je identické s příkladem 54D.

$[\alpha]_D^{25} = -151^\circ$ (c = 1,0, methanol)

P ř í k l a d 2 3

(+)-Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina

Postupem popsaným v příkladu 22, ale za použití methylesteru (S)-O-[(+)-trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acytyl]octové kyseliny (méně polární diastareomer) se vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky v kvantitativním výtěžku.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,12 (s, 9H); 2,57 (q, 1H); 3,19 (q, 1H); 3,42 (d, 1H); 3,82 (q, 1H); 4,50 (d, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,26-7,46 (c, 3H); 7,51 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,93 (d, 3H); 7,99 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20} +264^\circ$ (methanol)

Sloučeniny uvedené v nadpisech příkladů 23A až 23C se vyrobí postupem popsaným v příkladech 20A až 20C.

P ř í k l a d 2 3 A

terc. Butylester trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny

výtěžek 95 %

MS (PCI): 505 ($M + 2H^+$).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,61-7,28 (m, 4H), 7,10 (dd, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,10 (s, 9H).

P ř í k l a d 2 3 B

terc. Butylester trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny

výtěžek 82 %

MS (PCI): 521 (M + 2H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (m, 2H), 7,88 (dd, 2H), 7,59-7,32 (m, 4H), 6,82 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,40 (d, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,11 (s, 9H).

P ř í k l a d 2 3 C

terc. Butylester trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny

výtěžek 34 %

MS (PCI): 555 (M + 2H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,51-7,25 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,76 (dd, 1H), 3,39 (d, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,10 (s, 9H).

P ř í k l a d 2 3 D

Ethylester trans-7-acetyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny

Trans-7-brom-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina (z příkladu 23I, 3,19 g, 6,23 mmol), koncentrovaná kyselina sírová (10 kapek) a ethanol (53 ml) se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku. Získaná směs se ochladí na teplotu okolí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se zředí ethylacetátem, promyje nasyceným vodným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se ethylester trans-7-brom-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzo-

thiazepin-3-octové kyseliny ve formě bílé pěny v kvantitativním výtěžku. Ethylester trans-7-brom-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny (1,00 g) se převede na sloučeninu uvedenou v nadpisu postupem popsáním v příkladu 6F. Získá se 406 mg (44 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílého prášku.

MS (PCI): 504 ($M+H^+$).

P ř í k l a d 2 3 D 1

Ethylester trans-7-(thiazol-2-yl)-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny

Směs ethylesteru trans-7-brom-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny (200 mg, 370 μmol), 2-tributylstannylthiazolu (253 mg, 407 μmol , o 60% čistotě), chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého (2,6 mg, 3,7 μmol) a toluenu (450 μl) se 20 hodin zahřívá na 100°C. Reakční směs se ochladí na teplotu okolí, nanese na silikagel a přečistí mžikovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 4 : 1, jako elučního činidla. Získá se 97 mg (48 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pěny, která se trituruje s hexany.

MS (PCI): 545 ($M + H^+$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,10-7,89 (m, 5H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,52-7,37 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,12 (qd, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,48 (dd, 1H), 1,24 (t, 3H), 1,12 (s, 9H).

Sloučeniny uvedené v nadpisech příkladů 23E až 23H1 se vyrobí postupem popsáním v příkladu 20D.

P ř í k l a d 2 3 E

Trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina

výtěžek 81 %

MS (PCI): 448 (M + H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 11,90 (br s, 1H), 7,96 (m, 4H), 7,63-7,26 (m, 4H), 7,15 (dd, 1H), 6,64 (d, 2H), 4,47 (d, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,12 (s, 9H).

P ř í k l a d 2 3 F

Trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina

výtěžek 88 %

MS (PCI): 464 (M + H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,60-7,30 (m, 4H), 6,84 (dd, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,40 (d, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,59 (dd, 1H), 1,11 (s, 9H).

P ř í k l a d 2 3 G

Trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina

výtěžek 92 %

MS (PCI): 498 (M + H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CD₃OD) δ 12,44 (br s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,51 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,01 (s, 9H).

P ř í k l a d 2 3 H

Trans-7-acetyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina

výtěžek 77 %

MS (PCI): 476 (M + H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, 1H), 7,94 (m, 4H), 7,65-7,39 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,11 (s, 9H).

P ř í k l a d 2 3 H 1

Trans-7-(thiazol-2-yl)-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina

výtěžek 47 %

MS (PCI): 517 (M + H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (d, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,88 (s, 3H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,51 (dd, 1H), 1,11 (s, 9H).

P ř í k l a d 2 3 I

Trans-7-brom-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí postupem popsáným v příkladu 20C1, za přídavku merkaptojantarové kyseliny v ledové kyselině octové, po němž následuje současná cyklizace a epimerizace v chlorbenzenu za přítomnosti p-toluensulfonové kyseliny, jako katalyzátoru a síta 3.

výtěžek 20 %

MS (PCI): 514 (M + H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (m, 4H), 7,63-7,28 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,41 (d, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,59 (dd, 1H), 1,11 (s, 9H).

P ř í k l a d 2 4

Methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolinu

K roztoku 208 mg (0,46 mmol) trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny a 80 mg (0,48 mmol) hydrochloridu methylesteru L-prolinu v 5 ml dimethylformamidu ochlazenému na 0°C se přidá 0,08 ml (0,52 mmol) diethylkvanofosfonátu a poté 0,13 ml (0,92 mmol) triethylaminu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a poté nalije do 50 ml ledově chladné vody. Získaná směs se extrahuje 3 x 40 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí postupně 50 ml 1N vodné kyseliny chlorovodíkové, 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 3 x 50 ml vody a 50 ml vodného roztoku chloridu sodného. Ethylacetátový roztok se vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku a olejovitý zbytek se chromatografuje na 200 g silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 1 : 1, jako elučního činidla. Získá se 220 mg (85 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě amorfni bílé pevné látky. ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,03, 1,04 (2s, 9H), 1,8 - 2,34 (c, 3H), 2,75 - 3,3 (c, 3H), 3,42 - 3,78 [c, d, při 3,47(1H) a 2s při 7,3, 3,73 (3H), celkem 6H], 4,43 - 4,62 (c, 2H), 4,73 (c, 1H), 6,51 (2d, 1H), 6,6, 6,62 (2s, 1H), 7,28 - 7,64 (c, 6H), 7,7 - 7,96 (c a d při 9,91, celkem 3H).

Sloučeniny uvedené v nadpisech příkladů 24A až 31N se vyrobí postupem popsaným v příkladu 24.

P ř í k l a d 2 4 A

Methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolinu

Postupem popsaným v příkladu 24, ale za použití (-)-trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny, jako výchozí látky (z příkladu 18) se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky v 59% výtěžku.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,03 (s, 9H); 1,93-2,26 (c, 3H); 2,82 (q, 1H); 3,23 (q, 1H); 3,47 (d, 1H); 3,7 (c a s, 5H); 4,47 (m, 2H); 4,54 (d, 1H); 4,72 (m, 1H); 6,52 (d, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,3-7,56 (c, 5H); 7,61 (t, 1H); 7,92 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20}$ -199° (methanol)

P ř í k l a d 2 5

Ethylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylové kyseliny

výtěžek 77 %

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H); 1,26 (c, 3H); 1,55-2,0 (c, 3H); 2,5 (c, 1H); 2,83 (c, 2H); 3,15 (c, 2H); 3,49 (d, 1H); 3,92 (c, 1H); 4,13 (c, 2H); 4,35 (c, 1H); 4,58 (2d, 1H); 4,7 (c, 1H); 6,52 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,3-7,62 (c, 6H); 7,84 (m, 1H); 7,91 (d, 2H).

P ř í k l a d 2 5 A

Ethylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

Postupem popsaným v příkladu 24A se vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky ve výtěžku 73 %.

^1H NMR je identické s příkladem 25.

P ř í k l a d 2 6

Ethylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylové kyseliny

výtěžek 77 %

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H); 1,25 (c, 3H); 1,55-1,85 (c, 3H); 2,06 (c, 1H); 2,3-3,45 (c, 6H); 3,5 (d, 1H); 3,95 (c, 1H); 4,13 (q, 2H); 4,57 (d, 1H); 4,7 (c, 1H); 6,52 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,3-7,62 (c, 6H); 7,84 (b, 1H); 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 2 7

Methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-S-methylcysteinu

výtěžek 58 %

Mžíkovou chromatografií 223 mg surového produktu na 50 g silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 6 : 4, jako elučního činidla, se získá 67,2 mg méně polárního diastereomeru, 46,2 mg polárnějšího diastereomeru a 33,3 mg směsi těchto dvou diastereomerů.

Méně polární diastereomer

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H); 2,06 (d, 3H); 2,77-3,07 (m, 4H); 3,47 (d, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,51, 4,53, 4,55, 4,58 (2d, 2H); 4,8 (c, 1H); 6,53 (d, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,73 (d, 1H); 7,33 (c, 3H); 7,47 (c, 2H); 7,6 (t, 1H); 7,9 (t, 3H).

Polárnější diastereomer

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H); 1,97 (s, 3H); 2,77-3,04 (c a d při 2,9, celk. 4H); 3,48 (d, 1H); 3,76 (s, 3H); 4,58 (c, 2H); 4,81 (c, 1H); 6,53 (d, 1H); 6,63 (s, 1H); 6,77 (d, 1H); 7,36 (c, 3H); 7,42-7,62 (m, 3H); 7,86 (d, 1H); 7,91 (d, 2H).

P ř í k l a d 2 7 A

Methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-S-methylcysteinu

Postupem popsaným v příkladu 24A se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky ve výtěžku 68 %.

^1H NMR je identické s méně polárním diastereomerem z příkladu 27.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -190^\circ$ (methanol)

P ř í k l a d 2 8

α,β -Dimethylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-asparťové kyseliny

výtěžek 59 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,03, 1,04 (2s, 9H); 2,8 (c, 2H); 2,89-3,08 (c, 2H); 3,47 (d, 1H); 3,58, 3,67, 3,69, 3,75 (4s, 6H); 4,56 (c, 2H); 4,86 (c, 1H); 6,52 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,83 (m, 1H); 7,35 (c, 3H); 7,47 (m, 2H); 7,6 (c, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,91 (d, 2H).

P ř í k l a d 2 9

α,β -Dimethylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-glutammové kyseliny

výtěžek 52 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,03 (s, 9H); 1,99 (m, 1H); 2,1-2,45 (c, 3H); 2,77 (q, 1H); 2,94 (q, 1H); 3,47 (d, 1H); 3,57, 3,66, 3,69, 3,73 (4s, 6H); 4,58 (c, 3H); 6,51 (d, 1H); 6,52, 6,62 (2d, celk. 1H); 6,61 (s, 1H); 7,35 (c, 3H); 7,47 (m, 2H); 7,58 (t, 1H); 7,84 (t, 1H); 7,91 (d, 2H).

P ř í k l a d 3 0

β -terc. Butylester- α -methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-
1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-
acetyl]-L-aspartové kyseliny

výtěžek 71 %

Sloupcovou chromatografií 210 mg surového produktu
na 200 g silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v
poměru 7 : 3, jako elučního činidla, se získá 41 mg méně
polárního diastereomeru, 33 mg polárnějšího diastereomeru a
69 mg směsi těchto dvou diastereomerů.

P ř í k l a d 3 0 A

Méně polární diastereomer

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,03 (s, 9H); 1,42 (s, 9H); 2,66-3,0 (c, 4H); 3,47 (d, 1H); 3,69 (s, 3H); 4,55 (c, 2H); 4,85 (c, 1H); 6,51 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,78 (d, 1H); 7,25-7,5 (c, 6H); 7,59 (t, 1H); 7,9 (c, 3H).

P ř í k l a d 3 0 B

Polárnější diastereomer

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H); 1,36 (s, 9H); 2,62-3,0 (m, 4H); 3,47 (d, 1H); 3,74 (s, 3H); 4,58 (c, 2H); 4,82 (c, 1H); 6,51 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 7,35 (m, 4H); 7,48 (q, 1H); 7,59 (t, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,91 (d, 2H).

P ř í k l a d 3 1

β -terc. Butylester- α -methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-
1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-
acetyl]-L-glutamové kyseliny

výtěžek 80 %

Sloupcovou chromatografií 220 mg surového produktu na 200 g silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7 : 3, jako elučního činidla, se získá 97 mg méně polárního diastereomeru, 70 mg polárnějšího diastereomeru a 12 mg směsi těchto dvou diastereomerů.

P ř í k l a d 3 1 A

Méně polární diastereomer

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H); 1,44 (s, 9H); 1,95 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,3 (m, 2H); 2,77 (q, 1H); 2,94 (q, 1H); 3,47 (d, 1H); 3,69 (s, 3H); 4,57 (c, 3H); 6,51 (s, 1H); 6,54 (d, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,29-7,51 (c, 5H); 7,59 (t, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,91 (d, 2H).

P ř í k l a d 3 1 B

Polárnější diastereomer

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H); 1,39 (s, 9H); 1,94 (m, 1H); 2,11 (m, 1H); 2,27 (m, 2H); 2,76 (q, 1H); 2,95 (q, 1H); 3,47 (d, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,56 (c, 3H); 6,52 (s, 1H); 6,58 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,35 (c, 3H); 7,48 (q, 2H); 7,6 (t, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,91 (d, 2H).

P ř í k l a d 3 1 C

Methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-1-amino-1-cyklopentankarboxylové kyseliny

výtěžek 64 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 9H); 1,77 (c, 4H); 1,94 (c, 2H); 2,23 (c, 2H); 2,73 (q, 1H); 2,89 (q, 1H); 3,47 (d, 1H); 3,67 (s, 3H); 4,55 (c, 2H); 6,32 (s, 1H); 6,52 (d, 1H); 6,63 (s, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,48 (q, 2H); 7,58 (t, 1H); 7,9 (t, 3H).

P ř í k l a d 3 1 D

Methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-1-amino-1-cyklopropankarboxylové kyseliny

výtěžek 51 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 9H); 1,6 (c, 4H); 2,73 (q, 1H); 2,93 (q, 1H); 3,48 (d, 1H); 3,66 (s, 3H); 4,56 (d) a 4,58 (m) (celk. 2H); 6,4 (s, 1H); 6,53 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,35 (c, 3H); 7,5 (m, 2H); 7,6 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 3 1 E

Ethylester N-((-)-trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-methioninu

méně polární diastereomer

výtěžek 32 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H), 1,27 (t, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,1 (s) a 2,17 (m) (celkem 4H), 2,5 (c, 2H), 2,8 (q, 1H), 2,96 (q, 1H), 3,47 (d, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,55 (c, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,5 (d) a 6,52 (d) (celkem 2H), 6,62 (s, 1H), 7,3 - 7,4 (c, 3H), 7,41 - 7,51 (c, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,91 (d, 2H).

P ř í k l a d 3 1 F

Methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-cis-4-hydroxy-D-prolinu

výtěžek 58 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (2s, 9H); 2,03-2,4 (c, 2H); 2,85 (q, 1H); 3,17 (q, 1H); 3,46 (d, 1H); 3,65-3,88 (c a d 2S při 3,78, 3,79, celk. 5H); 4,22 (c, 1H); 4,46-4,6 (c, 2H); 4,7 (c, 1H); 6,53 (d, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,3-7,65 (c, 6H); 7,74 (d) a 7,9 (c) (celk. 3H).

P ř í k l a d 3 1 G

Methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-trans-4-hydroxy-L-prolinu

výtěžek 44 %

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,02, 1,03 (2s, 9H); 2,28(c, 2H); 2,54 (d, 1H); 2,77, 2,83 (2q, 1H); 3,0, 3,2 (2q, 1H); 3,45, 3,46 (2d, 2H); 3,73 (2s, 3H); 4,6 (c, 3H); 4,7 (c, 1H); 6,52 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,3-7,64 (c, 6H); 7,8-7,95 (m, 3H).

P ř í k l a d 3 1 H

Methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-azetidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 25 %

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (2s, 9H); 2,6 (q, 1H); 2,68 (d, 1H); 2,8 (q, 1H); 3,47 (d, 1H); 3,71, 3,74 (2s, 3H); 4,17 (c, 2H); 4,35 (c, 2H); 4,47-4,65 (m, 2H); 6,51 (t, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,36 (c, 3H); 7,4-7,67 (c, 3H); 7,81 (q, 1H); 7,92 (d, 2H);

P ř í k l a d 3 1 I

Methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-D-prolinu

Postupem popsaným v příkladu 24A se vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky ve 44% výtěžku.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (s, 9H), 1,8 - 2,4 (C, 4H), 2,86 - 3,16 (c a q při 2,95, celkem 2H), 3,42 - 3,75 (c a s při 3,72, celkem 6H), 4,53 (c) a 4,58 (d) (celkem 2H), 4,72 (c, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,28 - 7,64 (c, 6H), 7,77 (d, 1H), 7,91 (d, 2H)

$[\alpha]^{20}_D -135^\circ$ (c 1,0, CHCl_3)

P ř í k l a d 3 1 J

Methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-D-2-piperidinkarboxylové kyseliny

Postupem popsaným v příkladu 24A se vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky ve 79% výtěžku.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 9H); 1,5-1,78 (C, 5H); 2,2 (c, 1H); 2,83 (q, 1H); 3,22 (m, 1H); 3,36 (q, 1H); 3,5 (d, 1H); 3,7 (s, 3H); 3,87 (c, 1H); 4,58 (d, 1H); 4,68 (q, 1H); 5,26 (c, 1H); 6,51 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,3-7,64 (c, 6H); 7,92 (d, 3H).

P ř í k l a d 3 1 K

Ethylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-(-)-3-piperidinkarboxylové kyseliny

Postupem popsaným v příkladu 24A se vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky ve 69% výtěžku.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) je identické se sloučeninou z příkladu 26, s výjimkou protonů při δ 1,25, kde se vyskytuje kvartet.

$[\alpha]^{25}_D = -119,6^\circ$ (c = 0,7, MeOH)

P ř í k l a d 3 1 L

Ethylester N-[trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 76 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H), 1,25 (c, 3H), 1,5 - 1,85 (c, 3H), 2,05 (c, 1H), 2,4 - 3,5 (c, 6H), 3,58 (d, 1H), 3,82 - 4,2 (c a q při 4,13, celkem 3H), 4,65 (d, 1H), 4,68 (c, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,32 (c, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,6 (s a c, celkem 3H), 7,87 (t, 1H), 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 3 1 M

Ethylester N-[trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 67 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H), 1,25 (c, 3H), 1,52 - 1,98 (c, 4H), 2,5 (c, 1H), 2,28 (c, 2H), 3,15 (c, 2H), 3,58 (d, 1H), 3,9 (c, 1H), 4,1 (c, 2H), 4,34 (c, 1H), 4,6 (2d, 1H), 4,67 (c, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,48 (c, 2H), 7,6 (s, a c, celkem 3H), 7,86 (t, 2H).

P ř í k l a d 3 1 N

Methylester N-[trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolinu

výtěžek 76 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 1,03, 1,04 (2s, 9H), 1,8 - 2,36 (c, 3H), 2,77 - 3,3 (d, 3H), 3,5 - 3,75 [c,d (1H) při 3,55 a 2 s (3H) při 3,69 a 3,72 (celkem 6H)], 4,42 - 4,76 (d, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,6 (c, 3H), 7,78 - 7,95 (c a d při 7,92, celkem 3H).

P ř í k l a d 3 2

Ethylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

4-Dimethylaminopyridin (2,3 mg, 19 μ mol), hydrochlorid 1-(3-di-methylenaminopropyl)-3-karbodiimidu (72 mg, 374 μ mol) a ethyl-4-piperidinkarboxylát (35 mg, 225 μ mol) se postupně přidají k roztoku trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny (84 mg, 187 μ mol) a methylenchloridu (3 ml). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě okolí, načež se zředí ethylacetátem. Zředěná směs se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 2 : 1, jako elučního činidla. Získá se 92 mg (84 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky. MS(PCI): 577
 ^1H NMR (250 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57 - 7,25 (m, 4H), 6,97 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,33 (brt, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,89 (d, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,46 - 0,83 (m, 3H), 1,18 (q, 3H), 1,08 (s, 9H).

Sloučeniny uvedené v nadpisech příkladů 32A až 32N se vyrobí obdobným postupem, jaký je popsán v příkladu 32.

P ř í k l a d 3 2 A

Ethylester N-[trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 93 %

MS (PCI): 621.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (d, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,48-7,29 (m, 5H), 6,90 (t, 1H), 6,57 (t, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,56 (app d, 1H), 4,36 (br t, 1H), 4,13 (qd, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,47 (d, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,76 (m, 4H), 1,24 (m, 3H), 1,02 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 2 B

Ethylester N-[trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 95 %

MS (PCI): 621

P ř í k l a d 3 2 C

Ethylester N-[trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 94 %

MS (PCI): 638 (M + 2H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 2 D

Ethylester N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 92 %

MS (PCI): 572 (M + 2H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,62 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,49 (d, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 2 E

Ethylester N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 99 %

MS (PCI): 572 (M + 2H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,62 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,49 (d, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 2 F

Methylester N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolinu

výtěžek 99 %

MS (PCI): 544 (M+2H)⁺

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, směs diastereomerů): δ 6,63 a 6,21 (2s, 1H), 6,33 a 6,31 (2d, 1H), 2,01 a 1,99 (2s, 3H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 2 G

Ethylester N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 89 %

MS (PCI): 587 (M + H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 2 H

Ethylester N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 93 %

MS (PCI): 587 (M + H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 2 I

Methylester N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-prolinu

výtěžek 98 %

MS (PCI): 560 (M+2H)⁺.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, směs diastereomerů): δ 6,65 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 2,07 a 2,05 (2s, 3H), 1,10 a 1,09 (2s, 9H).

P ř í k l a d 3 2 J

Ethylester N-[trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 69 %

MS (PCI): 588 (M + 2H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,06 (t, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 2 K

Ethylester N-[trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 97 %

MS (PCI): 588 (M + 2H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,07 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 2 L

Methylester N-[trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolinu

výtěžek 90 %

MS (PCI): 560 (M + 2H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,84 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,05 (dd, 1H), 1,02 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 2 M

Ethylester N-[trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 77 %

MS (PCI): 604 (M + 2H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,80 (dd, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 2 N

Ethylester N-[trans-7-acetyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 92 %

MS (PCI): 615 (M + H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,70 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 3

α,β-Dimethylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-aspartové kyseliny

výtěžek 71 %

Postupem podle příkladu 24, avšak za použití trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny namísto 7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny, se vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,09, 1,10 (2s, 9H); 2,43 (m, 1H); 2,76-2,9 (m, 1H); 2,94-3,12 (m, 2H); 3,38 (d, 1H); 3,66, 3,72, 3,73, 3,77 (4s, 6H); 3,9 (m, 1H); 4,48 (q, 1H); 4,8 (m, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,49 (t, 1H); 7,59 (t, 1H); 7,89-8,04 (c a d při 7,92, celk. 4H).

Sloučeniny uvedené v nadpisech příkladů 34 až 37D, s výjimkou příkladu 35B, se vyrobí postupem popsáním v příkladu 33.

P ř í k l a d 3 4

α , β -Dimethylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-glutamové kyseliny

výtěžek 49 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,09, 1,1 (2s, 9H); 1,99 (c, 1H); 2,2 (c, 1H); 2,39 (c, 3H); 3,01 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,64, 3,71, 3,73, 3,75 (4s, 6H); 3,9 (m, 1H); 4,48 (q, 1H); 4,57 (c, 1H); 6,42, 6,56 (2d, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,77 (d, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,49 (t, 1H); 7,59 (t, 1H); 7,92 (d, 3H); 7,98 (c, 1H).

P ř í k l a d 3 5

Ethylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 56 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,10(s, 9H); 1,25 (c, 3H); 1,5-2,0 (c, 4H); 2,38 (d, H); 2,5 (c, 1H); 2,83 (c, 1H); 3,05-3,3 (c, 2H); 3,41 (d, 1H); 3,84 (c, 1H); 3,97 (d, 1H); 4,15 (m, 2H); 4,3 (c, 1H); 4,5 (2d, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,77 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,41 (t, 2H); 7,5 (t, 1H); 7,6 (t, 1H); 7,91, 7,93, 7,96, 8,0, 8,02 (m, 4H).

P ř í k l a d 3 5 A

Ethylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

Postupuje se podle příkladu 35, použije se však (-)-trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny (z příkladu 22), jako výchozí látky.

výtěžek 64 %

^1H NMR je identické s příkladem 35.

P ř í k l a d 3 5 B

Ethylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny

Roztok 3,37 g (7,20 mmol) (-)-trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny ve 34 ml suchého tetrahydrofuranu se ochladí na 0°C a smísí s 1,25 ml (8,11 mmol, 1,1 ekvivalentu) ethyl-4-piperidinkarboxylátu a 3,6 ml (33 mmol, 4,6 ekvivalentu) 4-methylmorfolinu. Ke směsi se během 20 minut přikape 50% roztok anhydridu propylfosfonové kyseliny v ethylacetátu (6,5 ml, 11 mmol, 1,5 ekvivalentu). Reakční směs se 1,5 hodiny míchá při 0°C, rozloží přikapáním 35 ml vody a nechá ohřát na teplotu místnosti. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se promyje ethylacetátem (2 x 25 ml). Spojené organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se 4,44 g bílé pěny, která se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 4,02 g (92 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

$[\alpha]_D -197.2^\circ$ (c 0,5, methanol).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,01-7,88 (m, 4H), 7,61-7,36 (m, 4H), 7,27 (dd, $J=2,4, 8,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 2H), 4,02-3,93 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,40 (d, $J=13,9$ Hz, 1H), 3,29-3,02 (m, 2H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,80-1,51 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 3H), 1,09 (s, 9H).

P ř í k l a d 3 6

Ethylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylové kyseliny

výtěžek 81 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,10 (s, 9H); 1,25 (c, 3H); 1,35-1,9 (c, 3H); 2,08 (c, 1H); 2,2-3,36 (c, 6H); 3,41 (d, 1H); 3,8 (c, 1H); 3,97 (d, 1H); 4,14 (m, 2H); 4,5 (c, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,78 (s, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,41 (t, 2H); 7,5 (t, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,9-8,05 (m, 4H).

P ř í k l a d 3 7

Methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-prolinu

výtěžek 64 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,09 (s, 9H); 2,01 (c, 3H); 2,18 (c, 1H); 2,42 (q, 1H); 3,2 (q, 1H); 3,36 (d, 1H); 3,63 (c, 2H); 3,69 (s, 3H); 4,04 (q, 1H); 4,44,4,49, 4,51, 4,52 (m, 2H); 6,63 (s, 1H); 6,77 (d, 1H); 7,25 (q, 1H); 7,38, 7,41, 7,43 (m, 2H); 7,49 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,91, 7,93, 7,96, 7,99, 8,00, 8,03 (m, 4H).

P ř í k l a d 3 7 A

H-terc. Butylester- α -methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-glutamové kyseliny

Méně polární diastereomer

výtěžek 36 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,1 (s, 9H); 1,47 (s, 9H); 1,94 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,3 (c, 2H); 2,41 (q, 1H); 3,0 (q, 1H); 3,38 (d, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,92 (q, 1H); 4,47 (d, 1H); 4,55 (m, 1H); 6,45 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,78 (d, 1H); 7,27 (c, 1H); 7,35-7,44 (m, 2H); 7,5 (t, 1H); 7,6 (t, 1H); 7,9-8,02 (m, 4H).

Polárnější diastereomer

výtěžek 34 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,1 (s, 9H); 1,42 (s, 9H); 1,95 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 2,28 (q, 2H); 2,4 (q, 1H); 3,06 (q, 1H); 3,39 (d, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,86 (q, 1H); 4,5 (d) a 4,54 (c) (celk. 2H); 6,54 (d, 1H); 6,63 (s, 1H); 6,77 (d, 1H); 7,28 (c, 1H); 7,4 (m 2H); 7,5 (t, 1H); 7,6 (t, 1H); 7,9-8,02 (m, 4H).

P ř í k l a d 3 7 B

β -terc. Butylester- α -methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-aspartové kyseliny

Méně polární diastereomer

výtěžek 14 %

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,1 (s, 9H); 1,46 (s, 9H); 2,46 (q, 1H); 2,69 (q, 1H); 2,93 (q, 1H); 3,03 (q, 1H); 3,39 (d, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,93 (q, 1H); 4,46 (d, 1H); 4,79 (m, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,78 (d, 1H); 7,28 (c, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,49 (t, 1H); 7,6 (t, 1H); 7,92 (d, 3H); 8,0 (t, 1H).

P ř í k l a d 3 7 C

Methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-D-prolinu

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 36.

výtěžek 72 %

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (s, 9H); 1,8-2,4 (c, 5H); 2,5, 3,02, 3,18 (3q, celk. 2H); 3,39 (q, 1H); 3,52 (c, 1H); 3,72, 3,73 (2s, 3H); 4,0 (c, 1H); 4,45 (d a c), 4,61 (c) (celk. 2H); 6,63 (d, 1H); 6,76 (2d, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,4 (c, 2H); 7,49 (t, 1H); 7,6 (c, 1H); 7,9, 7,93, 7,95, 7,98, 8,0, 8,03 (m, 4H).

$[\alpha]_D^{20}$ -200° (c 1,0, CHCl_3).

P ř í k l a d 3 7 D

Methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-(R)-thiazolidin-4-karboxylové kyseliny

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 36.

výtěžek 35 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (s, 9H); 2,49 (q, 1H); 3,15-3,32 (c, 3H); 3,38 (d, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,0 (q, 1H); 4,45 (d, 1H); 4,54 (d, 1H); 4,75 (d, 1H); 5,1 (m, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,78 (d, 1H); 7,28 (c, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,5 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,9-8,02 (m, 4H).

P ř í k l a d 3 8

N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolin

Roztok 94 mg (0,68 mmol) uhličitanu draselného ve 2 ml vody se přidá k roztoku 190 mg (0,34 mmol) methylesteru N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolinu v 10 ml methanolu. Získaný roztok se 3 hodiny zahřívá na 60°C, ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda (30 ml) a vodná směs se okyselí 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, načež se extrahuje 2 x 40 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a přefiltrují. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž se získá 160 mg sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě amorfni bílé pevné látky (86 %). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,03, 1,05 (2s, 9H), 1,81 - 2,07 (c, 3H), 2,88 - 3,18 (m, 3H), 3,38 - 3,79 (c, 3H), 4,5 - 4,65 (c a d při 4,56, celkem 2H), 4,68 (c, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,62 (d, 2H), 7,3 - 7,65 (c, 6H), 7,73 - 7,97 (c a d při 7,93, celkem 3H).

Sloučeniny uvedené v nadpisech příkladů 38A až 54R se vyrobí podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 38.

P ř í k l a d 3 8 A

(-)-N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolin

výtěžek 53 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05 (s, 9H); 2,0 (c, 3H); 2,51 (c, 1H); 2,93 (q, 1H); 3,14 (q, 1H); 3,51 (d, 1H); 3,64 (c, 2H); 4,56 (d, 1H); 4,62 (c, 1H); 4,69 (t, 1H); 6,54 (d, 1H); 6,63 (s, 1H); 7,32-7,56 (c, 5H); 7,61 (t, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 3 9

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidin
karboxylová kyselina

výtěžek 69 %

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H); 1,5-2,0 (c, 4H); 2,57 (c, 1H); 2,88 (c, 2H); 3,17 (c, 2H); 3,5 (d, 1H); 3,93 (c, 1H); 4,36 (c, 1H); 4,57 (q, 1H); 4,69 (c 1H); 6,52 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,3-7,62 (c, 6H); 7,83 (t, 1H); 7,91 (d, 2H).

P ř í k l a d 3 9 A

(-)-N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidin-
karboxylová kyselina

výtěžek 99 %

^1H NMR identické s příkladem 39.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -161^\circ$ (methanol)

P ř í k l a d 4 0

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidin-
karboxylová kyselina

výtěžek 69 %

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H); 1,3-1,85 (c, 3H); 2,06 (c, 1H); 2,37-3,31 (c, 6H); 3,5 (d, 1H); 3,92 (c, 2H); 4,57 (d, 1H); 4,68 (c, 1H); 6,52 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,3-7,62 (c, 6H); 7,83 (d, 1H); 7,91 (d, 1H).

P ř í k l a d 4 1

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-S-methylcystein

Z méně polárního esteru sloučeniny uvedené v nadpisu.

výtěžek 68 %

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H), 1,9, 2,0 (2, poměr 1 : 4, celkem 3H), 2,78 - 3,07 (c, 4H), 3,48 (d, 1H), 4,48 - 4,61 (c, 2H), 4,71 (c, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,00, 7,1 (2d, poměr 4 : 1, celkem 1H), 7,29 - 7,52 (c, 5H), 7,59 (t, 1H), 7,82 - 7,95 (c, 3H).

P ř í k l a d 4 1 A

(-)-N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-S-methylcystein

výtěžek 64 %

^1H NMR identické s příkladem 41.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -174^\circ$ (methanol)

P ř í k l a d 4 2

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-aspartová kyselina

výtěžek 91 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,98 (s, 9H); 2,75 (c, 2H); 3,0 (c, 2H); 3,43 (d, 1H); 4,45-4,6 (c, 2H); 4,83 (c, 1H); 6,41 (d, 1H); 6,56 (s, 1H); 7,25-7,5 (c, 5H); 7,54 (t, 1H); 7,75-7,9 (c, 3H).

P ř í k l a d 4 3

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-glutamová kyselina

výtěžek 73 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,02 (s, 9H); 2,18 (c, 2H); 2,42 (c 2H); 2,79 (c, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,46 (c, 1H); 4,49-4,65 (c, 3H); 6,52 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,88, 6,98 (2d, 1H); 7,26-7,64 (c, 6H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 2H).

P ř í k l a d 4 4

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-5-aminosalicylová kyselina

výtěžek 85 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,97 (s, 9H); 2,89 (2q, 2H); 3,41 (d, 1H); 4,5 (d, 1H); 4,58 (t, 1H); 6,43 (d, 1H); 6,55 (s, 1H); 6,82 (d, 1H); 7,22-7,5 (c, 7H); 7,61 (q, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,83 (q, 2H); 7,93 (d, 1H); 8,76 (s, 1H); 11,02 (s, 1H).

P ř í k l a d 4 5

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-aminosalicylová kyselina

výtěžek 80 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,02 (s, 9H); 2,9 (q, 1H); 3,02 (q, 1H); 3,46 (d, 1H); 4,55 (m, 2H); 6,5 (d, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,01 (d, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,27-7,55 (c, 7H); 7,78 (t, 2H); 7,88 (d, 2H); 8,68 (s, 1H).

P ř í k l a d 4 6

N-[Trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 75 %

MS (PCI): 549.

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,31 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,87 (br d, 1H), 4,22 (br d, 1H), 3,78 (br d, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,09–1,24 (c, 6H), 1,06 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 7

N-[Trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 81 %

MS (PCI): 549

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,31 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,86 (br d, 1H), 4,40 (br d, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,54 (d, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,70–1,24 (c, 10H), 1,06 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 8

N-[Trans-7,8-trimethylen-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylová kyselina

výtěžek 77 %

MS (PCI): 570 ($\text{M} + \text{H}^+$).

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7,99 (t, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,14 (br t, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,10–2,50 (c, 7H), 1,87 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 0,98 (s, 3H).

P ř í k l a d 4 9

N-[Trans-7,8-trimethylen-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylová kyselina

výtěžek 85 %

MS (PCI): 570 ($\text{M} + \text{H}^+$).

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,00 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,01–2,50 (c, 6H), 1,92 (m, 3H), 1,60 (m, 5H), 0,98 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 A

N-[Trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neo-pentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylová kyselina

výtěžek 84 %

MS (PCI): 593

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,67-7,29 (m, 5H), 6,89 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,56 a 4,55 (rotamery, d, 1H), 4,37 (br t, 1H), 4,05 a 4,04 (rotamery, s, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,47 (d, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 1,96 - 1,53 (m, 4H), 1,02 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 B

N-[Trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neo-pentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylová kyselina

výtěžek 78 %

MS (PCI): 593

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , hlavní rotamer nebo diastereomer): δ 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 - 7,29 (m, 5H), 6,90 (d, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,47 (d, 1H), 3,14 - 2,83 (m, 5H), 2,06 (m, 2H), 1,72 - 1,25 (m, 4H), 1,02 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 C

N-[Trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neo-pentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylová kyselina

výtěžek 76 %

MS (PCI): 610 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,13 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 D

N-[Trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-prolin

Mžikovou sloupcovou chromatografií za použití etheru, jako elučního činidla, se methylester N-[trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-prolinu rozdělí na dva diastereomery.

Hydrolýza diastereomeru o vyšším R_f :

výtěžek 77 %

MS (PCl): 596 ($M+2H$) $^+$.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

Hydrolýza diastereomeru o nižším R_f :

výtěžek 99 %

MS (PCl): 596 ($M+2H$) $^+$.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 6,91 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 E

N-[Trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-D-prolin

Mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi etheru a hexanů v poměru 4 : 1, jako elučního činidla se

přečistí methylester N-[trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-D-prolinu, čímž se oddělí dva diastereomery.

Hydrolýza diastereomeru o vyšším R_f :

výtěžek 86 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

Hydrolýza diastereomeru o nižším R_f :

výtěžek 78 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 6,91 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 F

N-[Trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 94 %

MS (PCl): 544 ($M+2H^+$)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,62 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,51 (d, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 G

N-[Trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 90 %

MS (PCl): 544 ($M+2H^+$)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,31 (s, 1H), 3,50 (d, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 H

N-[Trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolin

výtěžek 77 %

MS (PCl): 529 ($M+H^+$)

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ 6,63 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 I

N-[Trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 93 %

MS (PCl): 559 ($M+H^+$)

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 7,10 (dd, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 J

N-[Trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 90 %

MS (PCl): 559 ($M+H^+$)

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 7,10 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 K

N-[Trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-prolin

výtěžek 66 %

MS (PCl): 545 (M+H⁺)

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 6,66 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 L

N-[Trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 92 %

MS (PCl): 559 (M+H⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,86 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,06 (t, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 M

N-[Trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 98 %

MS (PCl): 559 (M+H⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6,86 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,06 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 N

N-[Trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolin

výtěžek 74 %

MS (PCl): 545 (M+H⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,88 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,07 (t, 1H), 3,45 (s, H), 1,03 a 1,02 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 0

N-[Trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina

kvantitativní výtěžek

MS (PCl): 575 ($M+H^+$)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6,81 (dd, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

P ř í k l a d 4 9 P

N-[Trans-7-acetyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 83 %

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6,70 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

P ř í k l a d 5 0

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-aspartová kyselina

výtěžek 100 %

1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,05 (s, 9H); 2,47 (c, 1H); 2,85 (c, 1H); 3,08 (c, 2H); 3,37 (d, 1H); 3,92 (c, 1H); 4,4 (d, 1H); 4,85 (c, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 7,2-7,6 (c, 5H); 7,82-8,0 (c, 4H).

P ř í k l a d 5 1

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-glutamová kyselina

výtěžek 96 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,08 (s, 9H); 2,2 (c, 2H); 2,4-2,56 (c, 3H); 3,06 (c, 1H); 3,38 (q, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,46 (q, 1H); 4,6 (c, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,9, 7,07 (2d, 1H); 7,24-7,62 (c, 5H); 7,86-8,0 (c, 4H).

P ř í k l a d 5 2

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 93 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,10 (s, 9H); 1,5-2,05 (c, 4H); 2,38 (d, 1H); 2,58 (c, 1H); 2,87 (c, 1H); 3,05-3,32 (c, 2H); 3,41 (d, 1H); 3,85 (c, 1H); 3,98 (d, 1H); 4,3 (c, 1H); 4,49 (2d, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,77 (d, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,41 (t, 2H); 7,5 (t, 1H); 7,6 (t, 1H); 7,91, 7,93, 7,96, 8,0, 8,02 (m, 4H).

P ř í k l a d 5 2 A

N-[(-)-Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 97 %

^1H NMR identické s příkladem 52.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -189^\circ$ (methanol)

P ř í k l a d 5 3

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 84 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,1(s, 9H); 1,35-1,92 (C, 3H); 2,1 (c, 1H); 2,32-3,35 (c, 6H); 3,41 (d, 1H); 3,8 (c, 1H); 3,98 (d, 1H); 4,48 (d, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,4 (c, 2H); 7,5 (t, 1H); 7,6 (t, 1H); 7,88-8,06 (c, 4H).

P ř í k l a d 5 4

N-[(-)-Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-prolin

výtěžek 97 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,10(s, 9H); 2,04 (c, 3H); 2,3-2,5 (c, 2H); 3,2 (q, 1H); 3,41 (d, 1H); 3,6 (c, 2H); 4,0 (d, 1H); 4,46 (d, 1H); 4,57 (d, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,79 (d, 1H); 7,3 (q, 1H); 7,41 (q, 2H); 7,50 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,92, 7,94, 7,99, 8,02 (m, 4H).

P ř í k l a d 5 4 A

Trans-7-methylthio-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 94 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (s, 9H), 2,07 (s, 3H), 2,93 (q, 1H), 3,12 (q, 1H), 3,5 (d, 1H), 4,52 (c) a 4,57 (d) (celkem 2H), 6,4 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,89 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 4 B

Trans-7-trifluormethoxy-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 97 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 9H); 2,94 (q, 1H); 3,17 (q, 1H); 3,52 (d, 1H); 4,52 (q, 1H); 4,6 (d, 1H); 6,39 (d, 1H); 6,63 (s, 1H); 7,25 (c, 1H); 7,31 (t, 1H); 7,47 (q, 3H); 7,59 (t, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 4 C

Trans-7,8-ethylenedioxy-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 49 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (s, 9H); 2,93 (q, 1H); 3,1 (q, 1H); 3,4 (d, 1H); 4,12 (c, 2H); 4,2 (c, 2H); 4,5 (c, 1H); 4,55 (c, 1H); 6,05 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,44 (t, 1H); 7,56 (t, 2H); 7,86 (q, 3H).

P ř í k l a d 5 4 D

Trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina

výtěžek 85 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (s, 9H); 2,94 (q, 1H); 3,18 (q, 1H); 3,59 (d, 1H); 4,5 (q, 1H); 4,62 (d, 1H); 6,67 (s, 1H); 6,84 (s, 1H); 7,31 (t, 1H); 7,45 (2d, 2H); 7,62 (m, 3H); 7,87 (d, 1H); 7,93 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 4 E

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-1-amino-
1-cyklopentankarboxylová kyselina

výtěžek 58 %

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,96 (s, 9H); 1,66 (c, 4H); 1,93 (c, 4H); 2,56, 2,68 (2q, 2H); 3,43 (m, 1H); 3,71 (d, 1H); 4,38 (c, 2H); 6,23 (d, 1H); 6,45 (s, 1H); 7,4 (c, 2H); 7,48-7,64 (c, 3H); 7,82 (d, 2H); 8,02 (c, 2H).

P ř í k l a d 5 4 F

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-1-amino-
1-cyklopropankarboxylová kyselina

výtěžek: 12%

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (s, 9H); 1,22 (c, 2H); 1,6 (c, 2H); 2,73 (q, 1H); 2,95 (q, 1H); 3,47 (d, 1H); 4,54 (c, 2H); 6,52 (d, 1H); 6,61 (s, 1H); 6,67 (s, 1H); 7,36 (c, 3H); 7,47 (t, 2H); 7,59 (t, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 4 G

(-)-N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-methionin

výtěžek 55 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 9H); 1,92-2,28 (c, 5H); 2,54 (c, 2H); 2,81 (q, 1H); 2,97 (q, 1H); 3,48 (d, 1H); 4,54 (m, 2H); 4,66 (m, 1H); 6,53 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,69 (d, 1H); 7,3-7,41 (c, 3H); 7,46 (t, 2H); 7,59 (t, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,91 (d, 2H);
[α] $_{\text{D}}^{20}$ -158,4° (c 1,0, MeOH).

P ř í k l a d 5 4 H

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-cis-4-hydroxy-D-prolin

výtěžek 79 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,02, 1,04 (2s, 9H); 1,95-2,3 (c, 1H); 2,5 (q, 1H); 2,9 (q, 1H); 3,14 (q, 1H); 3,47 (d, 1H); 3,56-3,82 (c, 2H); 4,13 (m, 1H); 4,54 (q, 1H); 4,67 (t, 2H); 6,54 (t, 1H); 6,61 (d, 1H); 7,3-7,64 (c, 6H); 7,7 (d), 7,84 (d) (c, 1H); 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 4 I

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-trans-4-hydroxy-L-prolin

výtěžek 80 %

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, δ 1,03 (s, 9H); 2,24 (c, 1H); 2,5 (c, 1H); 2,88 (q, 1H); 3,0 (c, 1H); 3,18 (q, 1H); 3,49 (d, 2H); 4,5 (c, 2H); 4,7 (c, 2H); 6,54 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,3-7,64 (c, 6H); 7,81 (t, 1H); 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 4 J

N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-azetidin-karboxylová kyselina

výtěžek 86 %

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1,03, 1,04 (2s, 9H), 2,62 (q), 2,7 (c), 2,8 (q) (celkem 3H), 3,47 (d, 1H), 4,0 - 4,68 (c, 6H), 6,51 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,35 (c, 3H), 7,4 - 7,64 (c, 3H), 7,8 (q, 1H), 7,9 (c, 2H).

P ř í k l a d 5 4 K

(-)-N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-D-prolin

výtěžek 96 %

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (s, 9H), 1,8 - 2,1 (c, 3H), 2,46 (c, 1H), 3,0 (m, 2H), 3,44 - 3,6 (c, a d při 3,49, 2H), 3,75 (c, 1H), 4,56 (d) a 4,6 (c) (celkem 2H), 4,7 (t, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,32 - 7,6 (c, 6H), 7,76 (d, 1H), 7,93 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 4 L

(-)-N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-2-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 81 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 9H); 1,4-1,8 (c, 5H); 2,25 (c, 1H); 2,86 (q, 1H); 3,2 (m, 1H); 3,32 (q, 1H); 3,51 (d, 1H); 3,9 (c, 1H); 4,57 (d, 1H); 4,68 (q, 1H); 5,28 (c, 1H); 6,52 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,3-7,65 (c, 6H); 7,9 (c, 3H).
 $[\alpha]_D^{20}$ -195,6° (c 0,91, CHCl_3).

P ř í k l a d 5 4 M

(-)-N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-(-)-3-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 62 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) je identické s příkladem 40.

P ř í k l a d 5 4 N

N-[Trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 78 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 9H); 1,5-1,85 (c, 3H); 2,05 (c, 1H); 2,4-3,5 (c, 6H); 3,58 (d, 1H); 3,9 (c, 1H); 4,6 (d, 1H); 4,66 (c, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,81 (d, 1H); 7,32 (c, 1H); 7,46 (t, 2H); 7,6 (s a c, 3H); 7,86 (t, 1H); 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 4 O

N-[Trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina

výtěžek 84 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (s, 9H); 1,46-2,0 (c, 4H); 2,56 (c, 1H); 2,87 (c, 2H); 3,17 (c, 2H); 3,58 (d, 1H); 3,92 (c, 1H); 4,34 (c, 1H); 4,6 (2d, 1H); 4,66 (c, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,82 (s, 1H); 7,32 (t, 1H); 7,48 (c, 2H); 7,6 (s a c, 3H); 7,85 (t, 1H); 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 4 P

N-[Trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolin

výtěžek 80 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,04,1,05 (2s, 9H); 1,8-2,1 (c, 3H); 2,86-3,23 (m, 3H); 3,4-3,8 (c, 3H); 4,59 (d a c, 2H); 4,69 (c, 1H); 6,66 (d, 1H); 6,84 (s, 1H); 7,34 (c, 1H); 7,48 (c, 2H); 7,62 (c, 3H); 7,8 (q, 1H); 7,93 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 4 Q

(-)-N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-D-prolin
výtěžek 99 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,1(s, 9H); 2,03 (c, 3H); 2,42-2,56 (c, 2H); 3,22 (q, 1H); 3,4-3,6 (c a d při 3,42, 2H); 3,82 (c, 1H); 4,0 (q, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,56 (d, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,79 (d, 1H); 7,3 (q, 1H); 7,41 (q, 2H); 7,51 (t, 1H); 7,6 (t, 1H); 7,92, 7,94, 7,97, 7,98 a 8,0 (m, 4H);

P ř í k l a d 5 4 R

(-)-N-[Trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-
1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-(R)-
thiazolidin-4-karboxylová kyselina
výtěžek 78 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,1 (s, 9H); 2,5 (q, 1H); 3,2-3,5 (c, 4H); 4,0 (q, 1H); 4,45 (d, 1H); 4,51 (d, 1H); 4,75 (d, 1H); 5,04 (c, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,79 (d, 1H); 7,3 (c, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,5 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,9-8,02 (m, 4H).

P ř í k l a d 5 5

α -Methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-aspar-
tové kyseliny

K roztoku 68 mg (0,1 mmol) méně polárního diastereomeru β -terc.butylesteru- α -methylesteru N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-aspartové kyseliny v 1,5 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá trifluoroctová kyselina (1,5 ml). Získaný roztok se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se 4 x trituruje s hexanem a přefiltruje. Získá se 41 mg (71 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,02 (s, 9H); 2,82 (c, 2H); 3,07 (c, 3H); 3,47 (d, 1H); 3,67 (s, 3H); 4,55 (c, 2H); 4,86 (c, 1H); 6,53 (d, 1H); 6,59 (s, 1H); 7,29-7,5 (c, 5H); 7,6 (t, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,92 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 6

α -Methylester (+)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-aspartové kyseliny

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 55, ale za použití méně polárního diastereomeru, jako výchozí látky, se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky v 82% výtěžku.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,03 (s, 9H); 2,81 (c, 2H); 3,0 (c, 2H); 3,48 (d, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,54 (c, 2H); 4,81 (c, 1H); 6,52 (d, 1H); 6,6 (s, 1H); 7,27-7,51 (c, 5H); 7,58 (t, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,9 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 7

α -Methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-glutamové kyseliny

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 55, ale za použití méně polárního diastereomeru β -terc.butyl-

esteru- α -methylesteru N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-glutamové kyseliny se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky v 88% výtěžku.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,03 (s, 9H), 1,97 (m, 1H), 2,24 (c, 1H), 2,44 (c, 2H), 2,8 (q, 1H), 2,98 (q, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,59 (c, 3H), 6,52 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,3 - 7,5 (c, 5H), 7,59 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,91 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 8

α -Methylester (+)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-glutamové kyseliny

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 55, ale za použití polárnějšího diastereomeru Δ -terc.butyl-esteru- α -methylesteru N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-glutamové kyseliny se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky v 96% výtěžku.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,03 (s, 9H); 1,93 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 2,36 (c, 2H); 2,82 (q, 1H); 2,98 (q, 1H); 3,48 (d, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,58 (c, 3H); 6,53 (d, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,01 (d, 1H); 7,3-7,52 (c, 5H); 7,59 (t, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,90 (d, 2H).

P ř í k l a d 5 8 A

α -Methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-glutamové kyseliny

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 55, ale za použití méně polárního diastereomeru z příkladu 37A. se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

výtěžek 78 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (s, 9H); 1,97 (c, 1H); 2,28 (c, 1H); 2,48 (c, 3H); 3,0 (q, 1H); 3,38 (d, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,96 (c, 1H); 4,45 (d, 1H); 4,6 (c, 1H); 6,6 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 6,78 (d, 1H); 7,28 (c, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,5 (t, 1H); 7,59 (t, 1H); 7,88-8,0 (c, 4H);
[α] $_{\text{D}}^{20}$ -190° (c 1,0, CHCl_3).

P ř í k l a d 5 8 B

α -Methylester (+)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-glutamové kyseliny

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 56, ale za použití polárnějšího diastereomeru z příkladu 37A. se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

výtěžek 75 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (s, 9H); 2,0 (c, 1H); 2,2 (c, 1H); 2,46 (c, 3H); 3,07 (q, 1H); 3,39 (d, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,87 (c, 1H); 4,47 (d, 1H); 4,58 (c, 1H); 6,61 (s, 1H); 6,77 (d, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,27 (c, 1H); 7,3-7,45 (m, 2H); 7,49 (t, 1H); 7,58 (t, 1H); 7,88-8,02 (c, 4H).
[α] $_{\text{D}}^{20}$ -184,7° (c 1,0, CHCl_3).

P ř í k l a d 5 8 C

α -Methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-aspartové kyseliny

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 55 se za použití sloučeniny z příkladu 37B, jako výchozí látky, získá sloučenina uvedená v nadpisu.

výtěžek 69 %

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,1 (s, 9H); 2,48 (q, 1H); 2,8 (q, 1H); 3,13 (c, 2H); 3,4 (d, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,04 (q, 1H); 4,42 (d, 1H); 4,87 (c, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,25-7,47 (c, 3H); 7,5 (t, 1H); 7,6 (t, 1H); 7,92 (d, 3H); 7,99 (t, 1H).

P ř í k l a d 5 9

Methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-5-amino-salicylové kyseliny

Ke směsi 129 mg (0,51 mmol) 2-chlor-1-methylpyridiniumjodidu v 10 ml dichlormethanu se přidá 208 mg (0,46 mmol) trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octové kyseliny, 92 mg (0,55 mmol) methyl-5-aminosalicylátu a 0,064 ml (0,46 mmol) triethylaminu. Získaná směs se 7 hodin pod atmosférou dusíku zahřívá ke zpětnému toku, vzniklý roztok se ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi 20 ml vody a 60 ml ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva se promyje 25 ml 1N vodné kyseliny chlorovodíkové, 25 ml vody a 25 ml roztoku chloridu sodného. Ethylacetátový roztok se vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na 100 g silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 2, jako elučního činidla. Získá se 132 mg (49 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

¹NMR (CDCl₃): δ 1,05 (s, 9H); 2,9 (q, 1H); 3,03 (q, 1H); 3,48 (d, 1H); 3,94 (s, 3H); 4,55, 4,58, 4,6, 4,62 (2d, 2H); 6,53 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,38-7,58 (c, 7H); 7,73 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,92 (d, 2H); 8,04 (d, 1H).

P ř í k l a d 6 0

Methylester N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-amino-salicylové kyseliny

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 59, ale za použití methyl-4-aminosalicylátu, jako výchozí látky,

se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky v 36% výtěžku.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,05 (s, 9H); 2,91 (q, 1H); 3,06 (q, 1H); 3,48 (d, 1H); 3,93 (s, 3H); 4,58 (c, 2H); 6,54 (s, 1H); 6,65 (s, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,3-7,64 (c, 6H); 7,75, 7,78, 7,81, 7,83 (m, 2H); 7,92 (d, 2H); 8,06 (s, 1H); 10,82 (s, 1H).

P ř í k l a d 6 1

N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzthiazepin-3-acetyl]methan-sulfonamid

K míchanému roztoku 190 mg (0,41 mmol) trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny v 10 ml dichlormethanu se při teplotě místnosti přidá 49 mg (0,52 mmol) methan-sulfonamidu, 63 mg (0,52 mmol) 4-dimethylaminopyridinu a 213 mg (0,518 mmol) metho-p-toluensulfonátu 1-cyklohexyl-3-(2-morfolinoethyl)karbodiimidu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se k ní přidá dichlormethan (20 ml). Vzniklý roztok se promyje 15 ml 2N vodné kyseliny chlorovodíkové, vysuší bezvodým síranem sodným, přefiltruje a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek (200 mg) se chromatografuje na 100 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 9 : 1, jako elučního činidla. Získá se 81 mg (37 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,08 (s, 9H); 2,6 (m, 1H); 3,02 (t, 1H); 3,2 (s, 3H); 3,4 (d, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,5 (d, 1H); 6,6 (s, 1H); 6,78 (d, 1H); 7,25-7,61 (m, 5H); 7,91 (m, 4H).

P ř í k l a d 6 2

N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]methylsulfonamid

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 61, přičemž se však jako karbodiimidu použije hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu.

výtěžek 68 %

MS (PCI): 547 (M + NH₄⁺).

¹H NMR (250 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,05 (d, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,68-7,43 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,47 (t, 1H), 4,35 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,86 (d, 2H), 0,97 (s, 9H).

P ř í k l a d 6 3

Trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-3-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-2-on

P ř í k l a d 6 3 A

Trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetamid

Roztok trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octové kyseliny (200 mg, 426 μmol), 1,1'-karbonyldiimidazolu (143 mg, 853 μmol) a tetrahydrofuranu (5 ml) se 1,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku. Vzniklá reakční směs se ochladí na 0°C a přidá se k ní roztok tetrahydrofuranu nasycený bezvodým amoniakem (5 ml). Po 0,5 hodiny se reakční směs ohřeje na teplotu okolí, zkoncentruje za sníženého tlaku a přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 1 : 1, jako elučního činidla. Získá se 200 mg (kvantitativní výtěžek) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílého prášku.

MS (PCI): 467 (M + H⁺).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (m, 4H), 7,60 (t, 1H), 7,52-7,29 (m, 4H), 6,79 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,80 (br s, 1H), 5,34 (br s, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,39 (d, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,40 (dd, 1H), 1,10 (s, 9H).

P ř í k l a d 6 3 B

Trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetonitril

Anhydrid trifluoroctové kyseliny (441 mg, 210 mmol, 296 μ l) se při 0°C přidá k roztoku trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetamidu (98 mg, 210 μ mol) a pyridinu (2,1 ml). Po 1,5 hodiny se reakční směs zředí etherem, zředěná směs se promyje vodou (2x) a 0,5N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií za použití methylenchloridu, jako elučního činidla. Získá se 88 mg (93 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

MS (PCI): 449 (M + H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (m, 4H), 7,64-7,26 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,72 (t, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 1,12 (s, 9H).

P ř í k l a d 6 3 C

Trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-3-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-2-on

Heterogenní směs trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetonitrilu (75 mg, 167 μ mol), trimethylcínazidu (70 mg, 334 μ mol) a toluenu (2 ml) se 18 hodin zahřívá ke zpětnému toku a poté zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí mžikovou sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 80 : 15 : 1, jako elučního činidla. Získaný čirý olej se vyjme do ethylacetátu, promyje 0,5N kyselinou chlorovo-

díkovou, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 58,5 mg (71 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílého prášku.

MS (PCI): 492 (M + H⁺).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (m, 4H), 7,61-7,29 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,34 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

P ř í k l a d 6 4

Trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-3-(2-oxo-2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)piperidin-1-yl]ethyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-2-on

Sloučenina uvedená v nadpisu se vyrobí postupem popsaným v příkladu 63 za použití N-[trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny v 60% výtěžku.

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 6,58 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 1,02 (s, 9H).

P ř í k l a d 6 5

4'-Trifluormethyl-2,2-dimethylpropionanilid

K míchanému roztoku 4-trifluormethylanilinu (25 g, 0,155 mol) a pyridinu (62 ml, 0,775 mol) v dichlormethanu (300 ml) ochlazenému na 0°C se pod atmosférou dusíku přikape pivaloylchlorid (19 ml, 0,155 mol). Reakční směs se míchá 3,5 hodiny při teplotě místnosti a poté zředí dichlormethanem (300 ml). Vzniklý roztok se promyje postupně 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (2x), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (37 g, 97 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 1,33 (s, 9H), 7,74 (b, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,65 (d, 2H)

P ř í k l a d 6 6

2'-[α -Hydroxy-(1-naftyl)methyl]-4'-trifluormethyl-2,2-dimethylpropionanilid

K míchanému roztoku 4'-trifluormethyl-2,2-dimethylpropionanilidu (37 g, 0,15 mol) v bezvodém tetrahydrofuranu (400 ml) ochlazenému na 0°C se pod atmosférou dusíku pomalu přidá n-butyllithium (160 ml 2,5M roztoku v hexanu, 0,4 mol). Reakční směs se míchá 2 hodiny při 0°C, načež se k ní pomalu přidá roztok 1-naftaldehydu (40,7 ml, 0,3 mol) v tetrahydrofuranu (50 ml). Vzniklý roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti a rozloží vodou. Získaná směs se zředí ethylacetátem a oddělí se fáze. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (2x) a spojené ethylacetátové extrakty se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Olejovitý surový produkt (74 g) se chromatografuje na 2 kg silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 8 : 2, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě zlatohnědé pevné látky (31 g, 52 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 1,12 (s, 9H), 3,05 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,56 (c, 3H), 7,92 (c, 2H), 8,04 (q, 1H), 8,4 (d, 1H), 9,11 (b, 1H)

P ř í k l a d 6 7

[2-(neopentylamino)-5-trifluormethylfenyl]-(1-naftyl)-methanol

K míchanému roztoku 2-[α -hydroxy-(1-naftyl)methyl]-4'-trifluormethyl-2,2-dimethylpropionanilidu (5 g, 12,5 mmol)

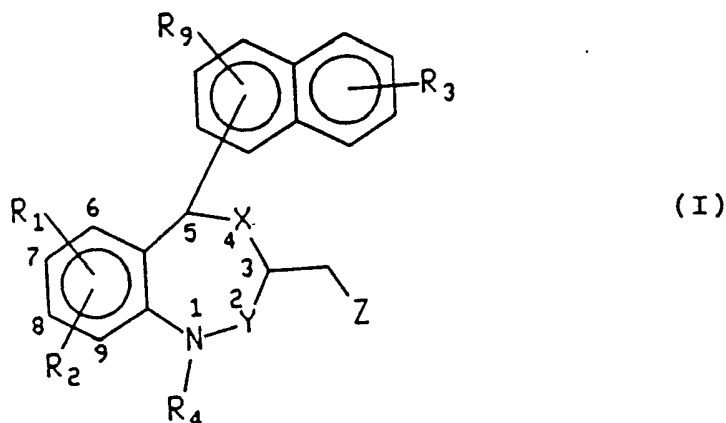
v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) se pod atmosférou dusíku pomalu přidá boran-tetrahydrofuranový komplex (12,5 ml 1,0 M roztoku v tetrahydrofuranu, 12,5 mmol). Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, poté 1,5 hodiny zahřívá ke zpětnému toku, načež se k ní při teplotě místnosti přidá další boran-tetrahydrofuranový komplex (12,5 ml 1,0M roztoku v tetrahydrofuranu, 12,5 mmol). Získaný roztok se 1 hodinu zahřívá ke zpětnému toku, reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a přidají se k ní 2 ml methanolu. Po 5 minutách se roztok okyselí 2N vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Po 10 minutách se roztok zalkalizuje vodným roztokem hydroxidu amonného, zředí vodou a zředěná směs se extrahuje ethylacetátem (3 x). Ethylacetátové extrakty se promyjí postupně vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zkoncentrují za sníženého tlaku. Olejovitý surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 85 : 15, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (2,4 g, 50 %).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 0,81 (s, 9H), 2,36 (d, 1H), 2,89 (d, 2H), 4,81 (b, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,42 - 7,57 (c, 5H), 7,9 (c, 2H), 8,08 (m, 1H).



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Benzazepinony obecného vzorce I



kde

X představuje oxyskupinu, thioskupinu, sulfinylskupinu nebo sulfonylskupinu;

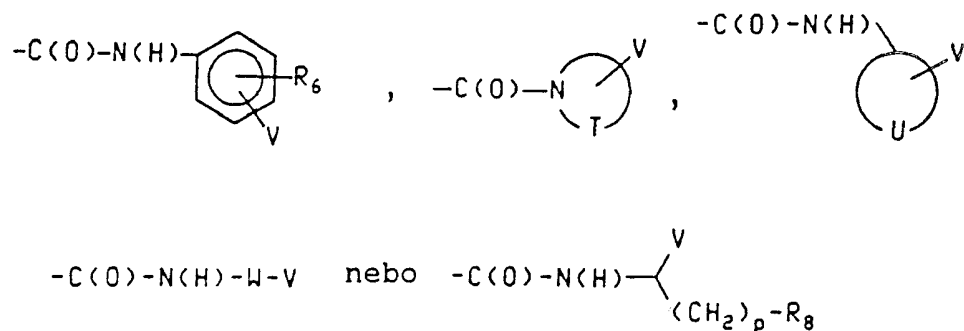
Y představuje karbonylskupinu nebo methylen skupinu;

R_1 , R_2 , R_3 a R_9 nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu, aminoskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkylsulfonylamino-

skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkanoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylové a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, isoxazolylskupinu, pyrazolylskupinu nebo isothiazolylskupinu, přičemž výše uvedené heterocykly jsou vázány prostřednictvím atomů uhlíku a dále též R_1 a R_2 mohou dohromady tvořit pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný karbocyklický kruh nebo mohou dohromady tvořit methylenedioxylovou, ethylenedioxylovou nebo propylenedioxylovou skupinu, přičemž kruhy vytvořené spojením zbytků R_1 a R_2 jsou přikondenzovány v polohách 7 a 8;

R_4 představuje alkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo cykloalkylmethylskupinu se 3 až 4 atomy uhlíku v cykloalkylové části;

Z představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, aminokarbonylskupinu, kyanoskupinu, hydroxyaminokarbonylskupinu, skupinu vzorce $-C(O)N(H)SO_2R_5$, tetrazol-5-ylskupinu, 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ylskupinu, tetrazol-5-ylaminokarbonylskupinu, 3-oxoisoxazolidin-4-ylaminokarbonylskupinu nebo skupinu vzorce



- R₅ představuje aminoskupinu nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí; alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, karboxyskupinou, alkoxykarbonylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinou nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí; fenylskupinu, která je popřípadě mono- nebo disubstituována skupinami nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího methylskupinu, methoxyskupinu, fluor, trifluormethoxyskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, methylthioskupinu, methylsulfinylskupinu, methylsulfonylskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí; nebo thiazolylskupinu, isothiazolylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyridylskupinu přičemž každá z výše uvedených heterocyklických skupin je popřípadě substituována jednou karboxyskupinou nebo jednou nebo dvěma methylskupinami;
- R₆ představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu;
- T vytváří pěti- až sedmičlenný monoazasubstituovaný nasycený kruh popřípadě obsahující thioskupinu a popřípadě monosubstituovaný hydroxyskupinou vázanou k atomu uhlíku;

- U vytváří tří- až sedmičlenný nasycený karbocyklický kruh;
- V představuje skupinu vzorce $-\text{CO}_2\text{R}_7$, aminokarbonylskupinu, kyanoskupinu, tetrazol-5-ylskupinu, 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ylskupinu, tetrazol-5-ylaminokarbonylskupinu nebo 3-oxoisoxazolidin-4-ylaminokarbonylskupinu;
- R₇ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- p představuje číslo 1, 2, 3 nebo 4;
- R₈ představuje hydroxyskupinu, thiolovou skupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinu, aminoskupinu, sulfamoylskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomů fluoru, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomů fluoru, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomů fluoru, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, ureidoskupinu, mono-N- nebo di-N,N-ureido-

skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z ureidových částí, imidazolylskupinu nebo pyridylskupinu a

W představuje pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, 1,3,4-oxadiazolylskupinu, 1,3,4-thiadiazolylskupinu, thiazolylskupinu, 1,3,4-triazolylskupinu nebo oxazolylskupinu;

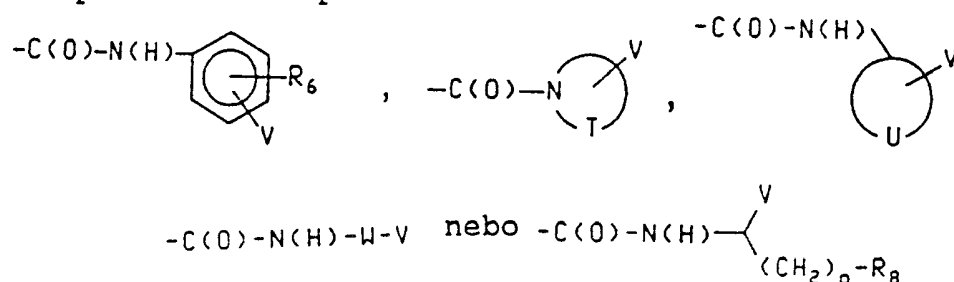
a jejich farmaceuticky vhodné kationtové a aniontové soli, proléčiva a stereoisomery.

2. Benzazepinony podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

R_1 , R_2 , R_3 a R_9 nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu, aminoskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru a dále též R_1 a R_2 mohou dohromady tvořit pětičlenný, šestičlenný nebo sedmičlenný karbocyklický kruh nebo mohou dohromady tvořit methylen-dioxylovou, ethylendioxylovou nebo propylendioxylovou

skupinu, přičemž kruhy vytvořené spojením zbytků R_1 a R_2 jsou přikondenzovány v polohách 7 a 8;

Z představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, hydroxyaminokarbonylskupinu, skupinu vzorce $-C(O)N(H)SO_2R_5$, tetrazol-5-ylskupinu, 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ylskupinu, tetrazol-5-ylaminokarbonylskupinu, 3-oxoisoxazolidin-4-ylaminokarbonylskupinu nebo skupinu vzorce

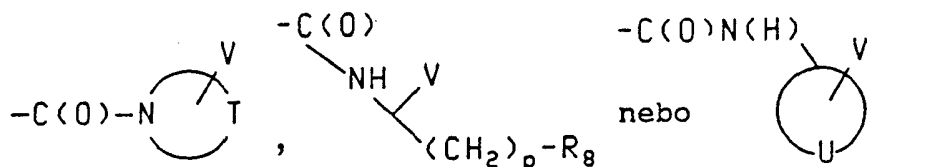


T představuje pěti- až sedmičlenný monoazasubstituovaný nasycený kruh popřípadě substituovaný hydroxyskupinou a

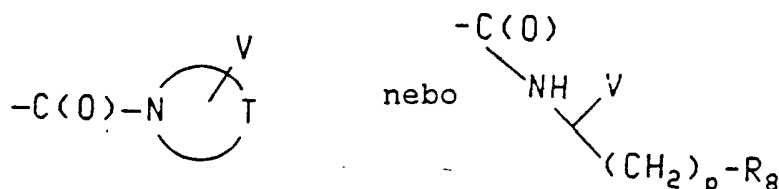
V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$, tetrazol-5-ylskupinu, 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ylskupinu, tetrazol-5-ylaminokarbonylskupinu nebo 3-oxoisoxazolidin-4-ylaminokarbonylskupinu.

3. Benzazepinony podle nároku 2 obecného vzorce I, kde substituenty v poloze C^3 a C^5 vykazují konfiguraci trans; R_1 a R_2 nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluormethylskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru nebo alkanoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo R_1 a R_2 dohromady tvoří ethylendioxylový kruh; R_3 a R_9 představuje vždy atom vodíku; X představuje oxyskupinu; Y představuje karbonylovou skupinu; V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$

a Z představuje karboxyskupinu, tetrazol-5-ylskupinu nebo skupinu vzorce



4. Benzazepinony podle nároku 3 obecného vzorce I, kde R_1 a R_2 nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo trifluormethylskupinu a Z představuje karboxyskupinu nebo skupinu vzorce



5. Benzazepinony podle nároku 4 obecného vzorce I, kde T vytváří piperidin-1-yllový kruh a R_8 představuje karboxyskupinu nebo alkylthioskupinu.

6. Benzazepinon podle nároku 5 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje karboxyskupinu.

7. Benzazepinon podle nároku 6, kterým je (-)-trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina.

8. Benzazepinon podle nároku 5 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 4-karboxypiperidin-1-ylkarbonylskupinu.

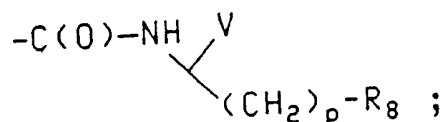
9. Benzazepinon podle nároku 8, kterým je
(-)-N-(trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-
tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl)-4-piperidinkarboxylová
kyselina.

10. Benzazepinon podle nároku 5 obecného vzorce I,
kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje
7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje
3-karboxypiperidin-1-ylkarbonylskupinu.

11. Benzazepinon podle nároku 10, kterým je
(-)-N-(trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-
tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl)-3-piperidinkarboxylová
kyselina.

12. Benzazepinon podle nároku 11, kterým je
(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-
tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-(-)-3-piperidinkarboxy-
lová kyselina.

13. Benzazepinony podle nároku 5 obecného vzorce I,
kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje
7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, V představuje skupinu
vzorce $-CO_2R_7$, Z představuje skupinu vzorce

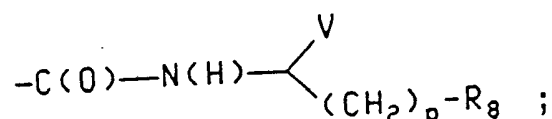


R_7 představuje methylskupinu, R_8 představuje karboxyskupinu
a p znamená číslo 1.

14. Benzazepinon podle nároku 13, kterým je
 α -methylester (-)-N-(trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-
2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl)-L-aspar-

tové kyseliny.

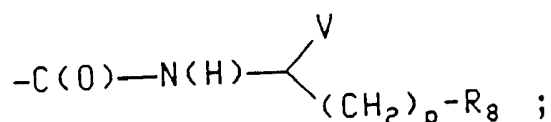
15. Benzazepinony podle nároku 5 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$, Z představuje skupinu vzorce



R_7 představuje methylskupinu, R_8 představuje karboxyskupinu a p znamená číslo 2.

16. Benzazepinon podle nároku 15, kterým je α -methylester (-)-N-(trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl)-L-glutammové kyseliny.

17. Benzazepinony podle nároku 5 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$, Z představuje skupinu vzorce



R_7 představuje atom vodíku, R_8 představuje thiomethylskupinu a p znamená číslo 1.

18. Benzazepinon podle nároku 17, kterým je (-)-N-(trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl)-L-S-methylcystein.

19. Benzazepinony podle nároku 5 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 4-ethoxykarbonylpiperidin-1-ylkarbonylskupinu.

20. Benzazepinon podle nároku 19, kterým je ethylester (-)-N-trans-(7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl)-4-piperidinkarboxylové kyseliny.

21. Benzazepinon podle nároku 5, kterým je

N-[trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylová kyselina;

N-[trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylová kyselina;

N-[trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolin;

trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylová kyselina;

N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylová kyselina;

trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

N-[trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina; a

N-[trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylová kyselina.

22. Benzazepinon podle nároku 5, kterým je

(-)-trans-7-trifluormethyl-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-2-piperidinkarboxylová kyselina; a

(-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-methionin.

23. Benzazepinon podle nároku 3, kterým je

trans-7-methylthio-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

trans-7-trifluormethoxy-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

trans-7,8-ethylendioxy-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-octová kyselina;

N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-1-amino-1-cyklopentan-karboxylová kyselina;

N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-1-amino-1-cyklopropan-karboxylová kyselina; a

N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-azetidinkarboxylová kyselina.

24. Benzazepinony podle nároku 1 obecného vzorce I, kde T představuje 1,3-thiazolidinový kruh.

25. Benzazepinon podle nároku 24, kterým je (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-(R)-thiazolidin-4-karboxylová kyselina.

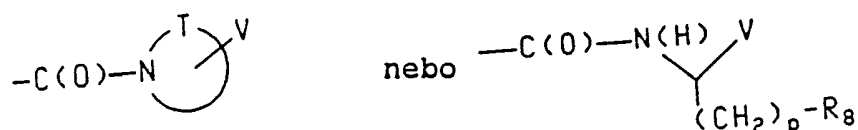
26. Benzazepinony podle nároku 4 obecného vzorce I, kde T vytváří pyrrolidin-1-ylový kruh.

27. Benzazepinony podle nároku 26, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 je atom vodíku a Z představuje L- nebo D-prolin-N-karbonylskupinu.

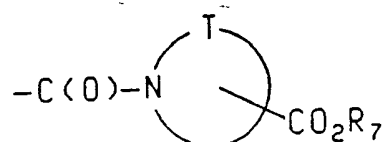
28. Benzazepinon podle nároku 27, kterým je (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-L-prolin.

29. Benzazepinon podle nároku 27, kterým je (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-D-prolin.

30. Benzazepinony podle nároku 2 obecného vzorce I, kde substituenty v poloze C^3 a C^5 vykazují konfiguraci trans; R_1 a R_2 nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo trifluormethylskupinu; R_3 a R_9 představuje vždy atom vodíku; X představuje oxyskupinu; Y představuje methylen skupinu; V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$ a Z představuje karboxyskupinu nebo skupinu vzorce



31. Benzazepinony podle nároku 30 obecného vzorce I, kde Z představuje skupinu vzorce



a T vytváří piperidin-1-ylový kruh.

32. Benzazepinony podle nároku 31 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 3-karboxypiperidin-1-ylkarbonylskupinu.

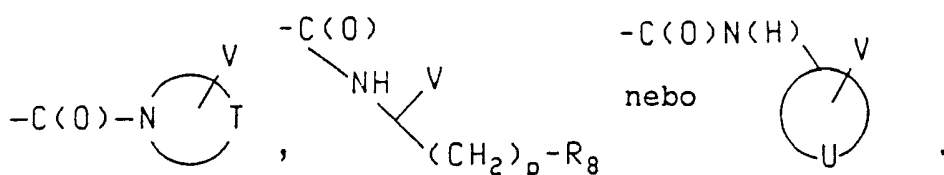
33. Benzazepinon podle nároku 32, kterým je (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylová kyselina.

34. Benzazepinony podle nároku 31 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje

7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 4-karboxy-piperidin-1-ylkarbonylskupinu.

35. Benzazepinon podle nároku 34, kterým je (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylová kyselina.

36. Benzazepinony podle nároku 2 obecného vzorce I, kde substituenty v poloze C^3 a C^5 vykazují konfiguraci trans; R_1 a R_2 nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluormethylskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru nebo alkanoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo R_1 a R_2 dohromady tvoří ethylendioxylový kruh; R_3 a R_9 představuje vždy atom vodíku; X představuje thioskupinu; Y představuje karbonylskupinu; V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$ nebo tetrazol-5-ylskupinu a Z představuje karboxyskupinu, tetrazol-5-ylskupinu nebo skupinu vzorce



37. Benzazepinony podle nároku 36 obecného vzorce I, kde T vytváří piperidin-1-ylový kruh.

38. Benzazepinony podle nároku 37 zvolené ze souboru zahrnujícího

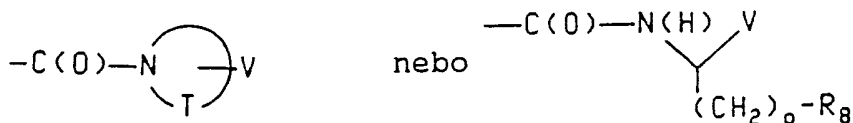
trans-7-acetyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octovou kyselinu;

N-[trans-7-acetyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylovou kyselinu;

trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-3-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-2-on a

trans-7-chlor-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-3-(2-oxo-2-[4-(1H-tetrazol-5-yl)piperidin-1-yl]ethyl)-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-2-on.

39. Benzazepinony podle nároku 2 obecného vzorce I, kde substituenty v poloze C³ a C⁵ vykazují konfiguraci trans; R₁ a R₂ nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo trifluormethylskupinu; R₃ a R₉ představuje vždy atom vodíku; X představuje thioskupinu; Y představuje karbonylskupinu; V představuje skupinu vzorce -CO₂R₇ a Z představuje karboxyskupinu nebo skupinu vzorce



40. Benzazepinony podle nároku 39 obecného vzorce I, kde T vytváří piperidin-1-ylový kruh.

41. Benzazepinon podle nároku 40, kterým je

trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina;

N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidin-

karboxylová kyselina;

N-[trans-7-methyl-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-3-piperidin-karboxylová kyselina;

trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina; a

N-[trans-7-methoxy-5-(naftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidin-karboxylová kyselina.

42. Benzazepinony podle nároku 40 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 3-karboxypiperidin-1-ylkarbonylskupinu.

43. Benzazepinon podle nároku 42, kterým je (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylová kyselina.

44. Benzazepinony podle nároku 40 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 4-ethoxykarbonylpiperidin-1-ylkarbonylskupinu.

45. Benzazepinon podle nároku 44, kterým je ethylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylové kyseliny.

46. Benzazepinony podle nároku 40 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje

7-chlór, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje 4-karboxypiperidin-1-ylkarbonylskupinu.

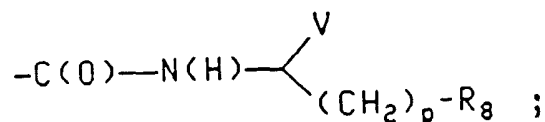
47. Benzazepinon podle nároku 46, kterým je (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylová kyselina.

48. Benzazepinony podle nároku 39 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje karboxyskupinu.

49. Benzazepinon podle nároku 48, kterým je (-)-trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-octová kyselina.

50. Benzazepinon podle nároku 49 ve formě (R)- α -methylbenzylamoniové soli.

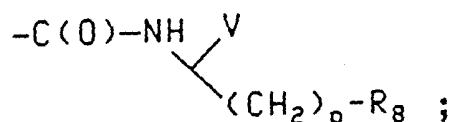
51. Benzazepinony podle nároku 39 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$, Z představuje skupinu vzorce



R_7 představuje methylskupinu, R_8 představuje karboxyskupinu a p představuje číslo 2.

52. Benzazepinon podle nároku 51, kterým je α -methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-glutamové kyseliny.

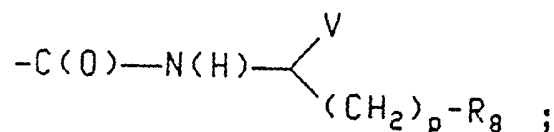
53. Benzazepinony podle nároku 39 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$, Z představuje skupinu vzorce



R_7 představuje methylskupinu, R_8 představuje karboxyskupinu a p představuje číslo 1.

54. Benzazepinon podle nároku 53, kterým je α -methylester (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-aspartové kyseliny.

55. Benzazepinony podle nároku 39 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$, Z představuje skupinu vzorce



R_7 představuje atom vodíku, R_8 představuje thiomethylskupinu a p představuje číslo 1.

56. Benzazepinon podle nároku 55, kterým je (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-S-methylcystein.

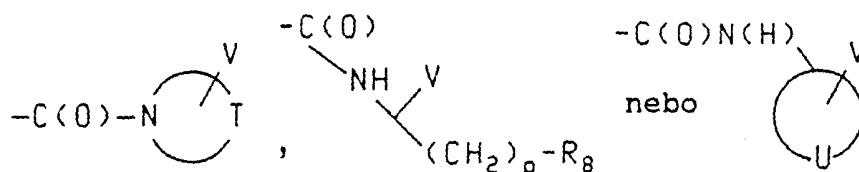
57. Benzazepinony podle nároku 39 obecného vzorce I, kde T vytváří pyrrolidin-1-yllový kruh.

58. Benzazepinony podle nároku 57 obecného vzorce I, kde R_4 představuje neopentylskupinu, R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku a Z představuje L-prolin-N-karbonylskupinu nebo D-prolin-N-karbonylskupinu.

59. Benzazepinon podle nároku 58, kterým je (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-L-prolin.

60. Benzazepinon podle nároku 58, kterým je (-)-N-[trans-7-chlor-5-(1-naftyl)-1-neopentyl-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzothiazepin-3-acetyl]-D-prolin.

61. Benzazepinony podle nároku 2 obecného vzorce I, kde substituenty v poloze C^3 a C^5 vykazují konfiguraci trans; R_1 a R_2 nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluormethylskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluorovanou alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a 1 až 9 atomy fluoru nebo alkanoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo R_1 a R_2 dohromady tvoří ethylendioxylový kruh; R_3 představuje atom vodíku; R_9 představuje alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; X představuje oxyskupinu; Y představuje karbonylskupinu; V představuje skupinu vzorce $-CO_2R_7$ nebo tetrazol-5-ylskupinu a Z představuje karboxyskupinu, tetrazol-5-ylskupinu nebo skupinu vzorce



62. Benzazepinony podle nároku 61 obecného vzorce I, kde R_1 představuje 7-chlor, R_2 představuje atom vodíku, R_4

představuje neopentylskupinu, R_9 představuje methoxyskupinu a T vytváří piperidin-1-ylový kruh.

63. Benzazepinony podle nároku 62 zvolené ze souboru zahrnujícího

trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-octovou kyselinu;

N-[trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-4-piperidinkarboxylovou kyselinu a

N-[trans-7-chlor-5-(4-methoxynaftalen-1-yl)-1-neopentyl-1,2,3,5-tetrahydro-2-oxo-4,1-benzoxazepin-3-acetyl]-3-piperidinkarboxylovou kyselinu.

64. Benzazepinony obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití jako léčiva pro léčení hypercholesterolemie u savců.

65. Benzazepinony obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití jako léčiva pro léčení atherosklerosy u savců.

66. Benzazepinony obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití jako léčiva pro léčení fungálních chorob u savců.

67. Benzazepinony obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití jako léčiva pro léčení Alzheimerovy choroby u savců.

68. Benzazepinony obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití jako léčiva pro léčení akné u savců.

69. Farmaceutický prostředek pro léčení hypercholesterolemie, atherosklerosy, fungálních infekcí,

Alzheimerovy choroby nebo akné u savců, v y z n a ě u -
j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné
množství benzazepinonu obecného vzorce I podle nároku 1
a farmaceuticky vhodný nosič.

01-2345-95-Ho

167