

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 106866 A



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

7(51) C 07 D 271/06
C 07 D 263/34
C 07 D 413/06
C 07 D 413/12
C 07 D 471/04
C 07 K 5/078
A 61 K 31/421
A 61 K 31/422
A 61 K 31/4245
A 61 P 17/02
C 07 C 69/08
C 07 F 9/40
C 07 C 259/14
C 07 C 233/48
C 07 C 317/44
 //(C 07 D 471/04
C 07 D 221:00)

(21) Регистров № 106866

(22) Заявено на 24.06.2002

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9930570 (32) 23.12.99 (33) GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 на 31.03.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

PFIZER INC., NEW YORK, NY (US)

(72) Изобретател(и):

Simon Bailey

Stephane Billotte

Andrew Michael Derrick

Paul Vames Fish

Kim James

Nicholas Murray Thomson, Kent (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

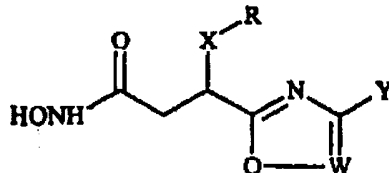
PCT/IB00/01855, 12.12.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO01/47901, 05.07.2001

(54) ОКС(АДИ)АЗОЛИЛ-ХИДРОКСАМОВИ КИСЕЛИНИ, ПОЛЕЗНИ КАТО ПРОКОЛАГЕН С-ПРОТЕИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ

(57) Съединенията с формула



и техните соли, солвати, пролекарствени средства и други, в които заместителите имат значенията, посочени в описанието, са проколаген С-протеиназни (РСР) инхибитори и са полезни при състояния, меди-
рани от РСР.

53 претенции

BG 106866 A

2166/02-PC

ОКС(АДИ)АЗОЛИЛ-ХИДРОКСАМОВИ КИСЕЛИНИ, ПОЛЕЗНИ КАТО ПРОКОЛАГЕН С-ПРОТЕИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ

Област на приложение

Това изобретение се отнася до определен клас съединения и техните фармацевтично приемливи соли, солвати и пролекарствени средства, които инхибират проколаген С-протеиназа ("PCP"). Ето защо те са полезни в лечението на бозайници, имащи състояния, които могат да бъдат облекчени чрез инхибиране на PCP. От особен интерес е антицикатриксовото лечение за рани.

Предшестващо състояние на техниката

Фиброзните тъкани, включително кожните ръбове, се характеризират с прекомерно акумулиране на извънклетъчен матрикс, главно колаген тип 1. Счита се, че инхибирането на колагеновото отлагане ще намали образуването на цикатриксова тъкан. Колагенът се секретира като прекурсора проколаген, който се трансформира в неразтворимия колаген чрез разцепване на С-крайния пропептид от PCP. PCP е цинк-зависима металопротеаза, която се секретира от TGF- β активирани фибробласти, принадлежаща към подфамилията от астацин-подобни протеази и способна да разцепва С-крайния пептид от проколлагени типове I, II и III. Освен това данните подсказват, че PCP активира лизилоксидазата, един ензим, съществен за образуването на ковалентни омрежващи връзки, които стабилизират влакнестата форма на колагена. Ето защо инхибирането на PCP може не само да намали отлагането на колаген, но може също да направи колагена по-достъпен за разрушение.

Колагенът е съществен, измежду другите неща, за правилното образуване на свързваща тъкан. Така, свръх- или недостатъчното производство на колаген, или производството на аномален колаген

(включително некоректно обработен колаген) е било свързвано с множество заболявания и разстройства на свързващата тъкан. Натрупващи се доказателства навеждат на мисълта, че РСР е съществен ключов ензим за подходящото зреене на колагена (виж например публикация на Международна патентна заявка № WO 97/05865).

Настоящото изобретение се отнася до субстанции, способни да инхибират РСР активността, за да регулират, модулират и/или намалят образуването и отлагането на колаген. По-специално, изобретението се отнася до използването на съединения и техни фармацевтични състави за лечението на различни състояния, свързвани с продуцирането на колаген.

Понастоящем са били идентифицирани повече от деветнадесет типа колагени. Тези колагени, включително фибриларния колаген типове I, II, III, са синтезирани като проколагенови прекурсорни молекули, които съдържат аминок- и карбокси-крайни пептидни удължения. Тези пептидни удължения, споменавани като "про-области", са означени като N- и C-пропептиди, съответно. Про-областите се разцепват типично при секретирание на проколагеновата тройна спираловидна прекурсорна молекула от клетката, до получаване на напълно развита тройна спираловидна колагенова молекула. При разцепване, "зрялата" колагенова молекула е способна на асоцииране, например във високо структурирани колагенови влакна. Виж напр., Fessler and Fessler, 1978, Annu. Rev. Biochem. 47:129 - 162; Bornstein and Traub, 1979, в: The Proteins (eds. Neurath, H. and Hill, R.H.), Academic Press, New York. pp. 412 - 632; Kivirikko et al., 1984, в: Extracellular Matrix Biochemistry (eds. Piez, K.A. and Reddi, A.H.), Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York. pp. 83-118; Prockop and Kivirikko, 1984, N. Engl. J. Med. 311:376 - 383; Kuhn, 1987, в: Structure and Function of Collagen Types (eds. Mayne, R. and Burgeson, R.E.), Academic Press, Inc., Orlando, Florida, pp. 1 - 42.

Внушителна група състояния е била свързвана с неподходящо или нерегулирано продуциране на колаген, включително патологична фиброза

или цикатрикс; включително ендокардиална склероза, идиопатична интерстициална фиброза, интерстициална пневмофиброза, субадвентициална фиброза, фиброза на Symmers, периферална фиброза, хепатит, дерматофиброма, цироза, такава като билиарна цироза на черния дроб и алкохолна цироза, остра пневмофиброза, идиопатична пневмофиброза, остър респираторен дистрес синдром, бъбречна фиброза/гломерулонефрит, бъбречна, фиброза/диабетна нефропатия, склеродермия/системна, склеродермия/локална, келоиди, хипертрофирани ръбове, тежки ставни адхезии/артрит, миелофиброза, роговично образуване на ръбове, кистозна фиброза, мускулна дистрофия (болест на Duchenne), сърдечна фиброза, мускулна фиброза/ретинална сепарация, езофагеална стриктура и болестта на Pyronie. Други фиброзни заболявания могат да бъдат индуцирани или инициирани чрез хирургия, включително повторно преглеждане на цикатрикс/пластични операции, глаукома, катарактна фиброза, роговично образуване на ръбове, ставни адхезии, болест трансплантат срещу реципиент, операция на сухожилие, зашиване на нерв, контрактура на Dupuytren, OB/GYN адхезии/фиброза, тазови адхезии, перидурална фиброза, рестеноза. Други състояния, в които колагенът играе ключова роля, включват изгаряния. Фиброза на белодробната тъкан също е наблюдавана в пациенти, страдащи от хронично обструктивно заболяване на дихателните пътища (COAD) и астма. Една стратегия за лечението на тези заболявания и състояния е да се инхибира свръхпроизводство и/или отлагане и/или нерегулиране на колаген. Така, идентифицирането и изолирането на молекули, които контролират, инхибират и/или модулират продуцирането и отлагането на колаген са от главен медицински интерес.

Ново свидетелство подсказва, че PCP е същественият ключов ензим, който катализира разцепването на проколаген С-пропептида. Това е било демонстрирано във фибрилари колагени, включително колаген тип I, тип II и тип III.

PCP бе наблюдавана първо в културална среда от човешки и миши

фибробласти (Goldberg et al., 1975. Cell 4:45 - 50; Kessler and Goldberg, 1978, Anal. Biochem. 86:463 - 469), и фибробласти от сухожилие на пиле (Duskin et al., 1978, Arch. Biochem. Biophys. 185:326 - 332; Leung et al., 1979, J. Biol. Chem. 254:224 - 232). Една киселинна протеиназа, която отстранява С-крайните пропептиди от проколаген тип I също е била идентифицирана (Davidson et al., 1979, Eur. J. Biochem. 100:551).

Частично пречистен протеин имащ PCP активност, бе получен от пилешки черепен покрив през 1982 г. Njeha et al., 1982, Biochemistry 23:757-764. През 1985 г. бе изолирана пилешка PCP, пречистена и характеризирана от кондиционирана среда от пилешки ембрионални сухожилия. Hojima et al., 1985, J. Biol. Chem. 260:15996-16003. Миша PCP е била пречистена впоследствие от култивирани миши фибробласти. Kessler et al., 1986, Collagen Relat. Res. 6:249-266; Kessler and Adar, 1989, Eur. J. Biochem. 186:115-121. Накрая е била идентифицирана кДНК кодираща човешка PCP, както е изложено в цитираните по-горе статии и препратки показани там.

Експерименти проведени с тези пречистени форми на пилешка и миша PCP са показали, че ензимът помага в образуването на функционални колагенови влакна. Fertala et al., 1994, J. Biol. Chem. 269:11584.

Като последица от несъмнената значимост на ензима за продукцията на колаген, учените са идентифицирали множество инхибитори на PCP. Виж напр. Hojima et al., по-горе. Например, няколко метални хелата са демонстрирали активност като PCP инхибитори. Подобно, намерено бе, че химостатин и пепстатин А са относително силни инхибитори на PCP. Допълнително, изглежда че α_2 -Макроглобулин, овостатин и говежди зародишен серум поне частично инхибират PCP активност.

Дитиотреитол, SDS, конканавалин А, Zn^{2+} , Cu^{2+} и Cd^{2+} подобно са докладвани, че са инхибиращи при ниски концентрации. Също така някои редуциращи агенти, някои аминокиселини, фосфат и амониев сулфат бяха инхибиращи при концентрации от 1-10 mM. Допълнително бе показано, че

ензимът се инхибира от основните аминокиселини лизин и аргинин (Leung et al., по-горе; Ryhanen et al., 1982. Arch. Biochem. Biophys. 215:230-235). Накрая, намерено бе, че високи концентрации от NaCl или Tris-HCl буфер инхибират активността на PCP. Например, докладвано е, че с 0.2, 0.3 и 0.5 M NaCl активността на PCP бе намалена 66, 38 и 25 %, съответно, от тази наблюдавана със стандартната анализна концентрация от 0.15 M. Tris-HCl буфер с концентрация от 0.2 - 0.5 M забележително инхибира активността (Hojima et al., по-горе). PCP активността и нейното инхибиране са били определени при използване на широка серия анализи. Виж напр. Kessler and Goldberg, 1978, Anal. Biochem. 86:463; Njeha et al., 1982. Biochemistry 21:757-764. Както е изказано в много публикации, ензимът е труден за изолиране чрез обичайни биохимични средства и идентичността на кДНК последователността, кодираща такъв ензим, не бе известна, докато не бе докладвана в горните препратки и свързани патентни заявки.

Предвид нейната съществена роля в образуването и зреенето на колаген, изглежда PCP е идеална цел за лечението на смущения, свързани с неподходяща или нерегулирана продукция и зреене на колаген. Обаче, за никой от разкритите досега инхибитори не е било доказано, че е ефективен терапевтик за лечението на колаген-свързани заболявания и състояния.

Следователно, идентификацията на ефективни съединения, които специфично инхибират активността на PCP за регулиране и модулиране анормално или неподходящо колагеново продуциране, е желана и е обектът на това изобретение.

Металопротеазите на матрикса (MMP) представляват фамилия от структурно подобни цинк-съдържащи металопротеази, които са включени в премоделирането, поправянето и деградирането на извънклетъчните протеини на матрикса, и като част от нормалните физиологични процеси, и в патологични състояния.

Друга важна функция на някои MMP е да активират други ензими, включително други MMP, чрез разцепване на про-домена от техния

протеазен домен. Така, някои MMP действат за регулиране активността на други MMP, така че свръхпроизводството на една MMP може да доведе до прекомерна протеолиза на извънклетъчния матрикс от друга, напр. MMP-14 активира про-MMP-2.

По време на заздравяването на нормални и хронични рани, MMP-1 е експресирана чрез мигриращи кератиноцити в краищата на раната (U.K. Saarialho-Kere, S.O. Kovacs, A.P. Pentland, J. Clin. Invest. 1993, 92, 2858-66). Има доказателства които предполагат, че се изисква MMP-1 за кератиноцитната миграция на колаген тип I матрикс *in vitro*, и тя е напълно инхибирана от присъствието на не-селективния MMP инхибитор SC44463 ((N4-хидроксид)-N1-[(1S)-2-(4-метоксифенил)метил-1-((1R)-метиламино)карбонил)]-(2R)-2-(2-метилпропил)бутандиамид) (B.K. Pilcher, J.A. Dumin, B.D. Sudbeck, S.M. Krane, H.G. Welgus, W.C. Parks, J. Cell Biol., 1997, 137, 1 - 13). За да настъпи ефективно заздравяване на рана, кератиноцитната миграция *in vivo* е съществена.

Изглежда, че MMP-2 и MMP-9 играят важни роли в заздравяването на рани съответно по време на удължената фаза на премоделиране и началото на епителизацията (M.S. Agren, Brit. J. Dermatology, 1994, 131, 634 - 40; T. Salo, M. Mäkänen, M. Kylmäniemi, Lab. Invest, 1994, 70, 176-82). Силният, не-селективен MMP инхибитор BB94 ((2S,3R)-5-метил-3-[(1S)-1-(метилкарбамоил)-2-фенилетил]карбамоил}-2-[(2-тиенилтио)метил]хексано-хидроксимова киселина, батимастат), инхибира ендотелната клетъчна инвазия на основната мембрана, като по този начин инхибира ангиогенезата (G. Tarboletti, A. Garofalo, D. Belotti, T. Drudis, P. Borsotti, E. Scanziani, P.D. Brown, R. Giavazzi, J. Natl. Cancer Inst., 1995, 87, 293 - 8). Има доказателства, че този процес изисква активна MMP-2 и/или 9.

Така ще се очаква, че РСР инхибитори, които значително инхибират MMP 1 и/или 2 и/или 9 биха влошавали заздравяването на рана. MMP-14 е отговорна за активирането на MMP-2 и така инхибирането на MMP-14 може също да доведе до влошаване заздравяването на рани.

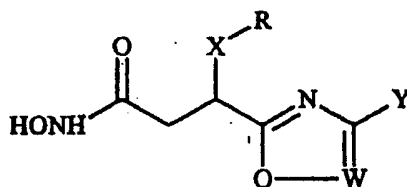
За съвременни прегледи на MMP, виж Zask et al, Current Pharmaceutical Design, 1996,2, 624 - 661; Beckett, Exp. Opin. Ther. Patents, 1996, 6,1305 - 1315; и Beckett et al. Drug Discovery Today, vol 1 (№1), 1996,16-26.

Алтернативни наименования за различни MMP и субстрати, на които те действат, са показани в таблицата по-долу (Zask et al, по-горе).

Ензим	Други наименования	Предпочитани субстрати
MMP-1	Колагеназа-1, интерстициална колагеназа	Колагени I, II, III, VII, X, желатини
MMP-2	Желатиназа А, 72kDa желатиназа	Желатини, колагени IV, V, VII, X, еластин, фибронектин; активира про-MMP-13
MMP-3	Стромелизин-1	Протеоглигани, ламинин, фибронектин, желатини.
MMP-7	Помпа, Матрилизин	Протеоглигани, ламинин, фибронектин, желатини, колаген IV, еластин, активира про-MMP-1 и -2
MMP-8	Колагеназа-2, неутрофилна колагеназа	Колагени I, II, III
MMP-9	Желатиназа В, 92 kDa желатиназа	Желатини, колагени IV, V, еластин
MMP-12	Макрофагова металоеластаза	Еластин, колаген IV, фибронектин, активира про-MMP-2 & 3.
MMP-13	Колагеназа-3	Колагени I, II, III, желатини
MMP-14	MT-MMP-1	Активира про-MMP-2 & 13, желатини
MMP-15	MT-MMP-2	Неизвестни
MMP-16	MT-MMP-3	Активира про-MMP-2
MMP-17	MT-MMP-4	Неизвестни

Същност на изобретението

Съгласно един аспект на настоящото изобретение, предоставени са съединения с формула (I):



(I)

в която:

X е C₁₋₆алкилен или C₂₋₆алкенилен, всеки от които е по избор заместен с един или повече флуорни атоми;

R е арил или C₃₋₈циклоалкил, по избор заместен с един или повече флуорни атоми;

W е N или CZ;

Y и Z са всеки независимо H,

C₁₋₄алкил (по избор заместен с един или повече заместители, независимо избрани от халоген, S(O)_pR⁶, OR⁵, CONR¹R², CO₂R⁷ и арил),

C₁₋₄ алканоил по избор заместен с един или повече халоген,

C₁₋₄ алкоксикарбонил по избор заместен с един или повече халоген, или CONR¹R²;

R¹ и R² са всеки независимо избрани от H, C₃₋₈циклоалкил, C₁₋₄алкил (по избор заместен с C₃₋₈ циклоалкил, арил, CO₂H, CO₂R⁵ и/или NR³R⁴),

или R¹ и R² могат да бъдат взети заедно с азота, към който те са присъединени до получаване на 4- до 6-членен хетероциклен пръстен съдържащи по избор един или два допълнителни хетероатоми в пръстена, независимо избрани от N, O и S,

който хетероциклен пръстен е по избор бензо- или пиридо-кондензиран,

и който хетероциклен пръстен е по избор заместен с C₁₋₄алкил, CO₂H, CO₂R⁵, арил и/или NR³R⁴;

R^3 и R^4 са всеки независимо избрани от H, C_1 - C_4 алкил или C_{1-4} алкоксикарбонил, по избор заместен с един или повече халоген,

или R^3 и R^4 могат да бъдат взети заедно с азотния атом, към който те са присъединени, до образуване на морфолинов, пиперидинов, азетидинов или пиперазинов (по избор N-заместен с C_{1-4} алкил) остатък;

R^5 е C_{1-4} алкил, по избор заместен с CO_2R^7 или $CONR^3R^4$, или R^5 е арил;

R^6 е C_{1-4} алкил, по избор заместен с един или повече халоген, или арил;

R^7 е H или R^6 ;

p е 0, 1 или 2;

“Арил” е моно- или бициклена карбоциклена или хетероциклена система съдържаща от 5 до 10 пръстенни атома, включително до 3 хетероатома, избрани от N, O и S,

при което, ако има N атом в пръстена, той може да присъства като N-оксид,

която пръстенна система е по избор заместена с до 3 заместители, независимо избрани от халоген, C_{1-4} алкил, по избор заместен с един или повече халоген, C_{1-4} алкокси по избор заместен с един или повече халоген, фенил, пиридил, CO_2H , $CONR^3R^4$, $CO_2(C_{1-4}алкил)$, NR^3R^4 , OH и $OC(O)(C_{1-4}алкил)$;

и техни фармацевтично приемливи соли, солвати (включително хидрати) и пролекарствени средства.

“Алкилова”, “алкиленова”, “алкокси”, “алканоилова”, и “алкениленова” групи, включително в групи, които включват тези остатъци, могат да бъдат с права верига или разклонени, когато броят на въглеродните атоми го позволява.

Халоген е предназначен да означава флуор, хлор, бром или йод.

Фармацевтично приемливите соли са добре известни на специалистите в областта и включват например тези, споменати в

предшестващото ниво цитирано по-горе и от Berge et al, в J.Pharm.Sci., 66, 1 - 19 (1977). Подходящи киселинни присъединителни соли се образуват от киселини, които образуват не-токсични соли и включват солите хидрохлорид, хидробромид, хидройодид, нитрат, сулфат, бисулфат, фосфат, хидрофосфат, ацетат, трифлуороацетат, глюконат, лактат, салицилат, цитрат, тартарат, аскорбат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, формиат, бензоат, метансулфонат, етансулфонат, бензен-сулфонат, памоат, камсилат и р-толуенсулфонат.

Фармацевтично приемливите основни присъединителни соли са добре известни на специалистите в областта, и включват например тези, споменати в предшестващото ниво цитирано по-горе, и могат да бъдат образувани от основи, които образуват нетоксични соли и включват алуминиевата, калциева, литиева, магнезиева, калиева, натриева и цинкова соли, и солите на нетоксични амини, такива като диетаноламин.

Някои от съединенията с формула (I) могат да съществуват в една или повече цвистерйонни форми. Ще бъде разбрано, че фармацевтично приемливите соли включват всички такива цвистерйони.

Някои от съединенията с формула (I), техните соли, солвати, пролекарствени средства и т.н., могат да съществуват в една или повече полиморфни форми. Ще бъде разбрано, че изобретението включва всички такива полиморфи.

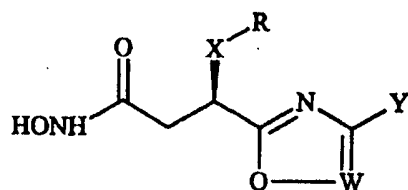
Съединенията с формула (I), техните соли, хидрати, пролекарствени средства и т.н., могат да показват изотопни вариации, напр. могат да бъдат приготвени форми, обогатени с ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O и т.н., например чрез подходяща промяна на синтезните методи, описани тук, като се използват методи и реагенти, известни в областта или техни рутинни модификации. Всички такива изотопни варианти са включени в обхвата на изобретението.

Пролекарствените остатъци са добре известни на специалистите в областта (виж например статията от H. Peres, в *Drugs of Today*, vol. 19, № 9 (1983) pp. 499 - 538, особено част A1), и например включват тези,

специфично споменати в статията на A. A. Sinkula в Annual Reports в Medicinal Chemistry, vol. 10, chapter 31, pp.306-326, включени тук чрез позоваване и препратките там. Характерни пролекарствени остатъци, които могат да бъдат специфично споменати, са алифатни-ароматни, карбонатни, фосфатни и карбоксилни естери, карбамати, пептиди, гликозид, ацетали и кетали, тетрахидропиранилов и силилов етери. Такива пролекарствени остатъци могат да бъдат разцепени *in situ*, напр. те са хидролизиращи се при физиологични условия, до получаване на съединения с формула (I).

Някои от съединенията с формулата (I) могат да съществуват като геометрични изомери. Съединенията с формулата (I) могат да притежават един или повече асиметрични центрове, независимо от определени центрове във формула (I), и така съществуват в две или повече стереоизомерни форми. Настоящото изобретение включва всички индивидуални стереоизомери и геометрични изомери на съединенията с формула (I) и техните смеси.

За предпочитане, съединенията с формула (I) имат следната стереохимия (IA):



(IA)

За предпочитане, за съединения с формула (I), в които W е CZ, поне един от Y и Z е H или C₁₋₄алкил (по избор заместен с един или повече халогени).

За предпочитане X е линеен C₂₋₄алкиленов остатък, по избор заместен с един или повече флуорни атоми. Най-предпочитано X е пропилен.

За предпочитане R е C₃₋₈циклоалкил, по избор заместен с един или повече флуорни атоми.

По-предпочитано R е циклобутил или циклохексил, по избор заместен

с един или повече флуорни атоми.

Още по-предпочитано R е циклобутил или циклохексил.

Най-предпочитано R е циклохексил.

За предпочитане W е N, CH или CCH₃.

Най-предпочитано W е N.

За предпочитане Z е H или C₁₋₄алкил, по избор заместен с един или повече халогенни атоми.

По-предпочитано Z е H или метил, по избор заместен с един или повече флуорни атоми.

Най-предпочитано Z е H или метил.

За предпочитане Y е C₁₋₄алкил (по избор заместен с един или повече заместители, независимо избрани от халоген, S(O)_pR⁶, OR⁵, CONR¹R², CO₂R⁷ и арил), C₁₋₄ алкоксикарбонил или CONR¹R².

По-предпочитано Y е метил, изопропил, метоксиметил, 2-метоксиетил, (пиролидино)COCH₂, фенилсулфонилметил, 4-хлорофеноксиметил, (пиридин-2-ил)метил, (пиридин-3-ил)метил, (пиридин-4-ил)метил, (имидазол-2-ил)метил, CO₂(C₁₋₂алкил), CONH₂, CONH(C₁₋₄алкил (по избор заместен с C₃₋₈ циклоалкил, арил, CO₂H или CO₂R⁵)), CON(C₁₋₄алкил)(C₁₋₄ алкил(по избор заместен с C₃₋₈циклоалкил, арил, CO₂H или CO₂R⁵)), или CONR¹R², където R¹ и R² са взети заедно с азота, към който те са присъединени, до образуване на 4- до 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ по избор един или два допълнителни хетероатома в пръстена, независимо избрани от N, O и S,

и който хетероциклен пръстен е по избор бензо- или пиридо-кондензиран,

и който хетероциклен пръстен е по избор заместен с C₁₋₄алкил, CO₂H, CO₂R⁵, арил или NR³R⁴.

Още по-предпочитано Y е CO₂C₂H₅, CONH₂, CONHCH₃, CONH(n-C₃H₇), CONH(i-C₃H₇), (циклопропил)CH₂NHCO, (циклобутил)CH₂NHCO, (2-метоксифенил)CH₂NHCO, (4-метоксифенил)CH₂NHCO, (пиридин-2-

ил)CH₂NHCO, CONHCH₂CO₂H, CON(CH₃)CH₂CO₂CH₃, CON(CH₃)₂, (4-диметиламинопиперидинил)CO, (3-морфолиноазетидинил)CO, (4-(пиридин-4-ил)пиперидино)CO, (пиридин-2-ил)CH₂N(CH₃)CO, CON(CH₃)CH₂CO₂H, (3-метоксикарбонилазетидинил)CO, (3-карбоксиазетидинил)CO, метил, изопропил, метоксиметил, 2-метоксиетил, (пиролидино)COCH₂, фенилсулфонилметил, 4-хлорофеноксиметил, (пиридин-2-ил)метил, (пиридин-3-ил)метил, (пиридин-4-ил)метил, (имидазол-2-ил)метил, бензиламинокарбонил, пиперидинокарбонил, (2,3-дихидроизоиндол-2-ил)CO, (1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-2-ил)CO, морфолинокарбонил, 4-метилпиперазинокарбонил, (5-аза-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-2-ил)CO или N-метилбензиламинокарбонил.

Най-предпочитано Y е CONH₂, CONHCH₃ или CON(CH₃)₂.

Предпочитана група съединения е тази, в която всеки заместител е, както е специфициран в Примерите по-долу.

Друга предпочитана група съединения са тези от Примерите по-долу (особено Примери 2, 3 и 12) и техните соли, солвати и пролекарствени средства.

Допълнителен аспект на изобретението е PCP инхибитор, който е селективен срещу MMP-1 и/или MMP-2 и/или MMP-9 и/или MMP-14.

Освен това аспект на изобретението е използването на PCP инхибитор, който е селективен срещу MMP-1 и/или MMP-2 и/или MMP-9 и/или MMP-14 в медицината. Също така свързано с този аспект на изобретението е използването на PCP инхибитор, който е селективен срещу MMP-1 и/или MMP-2 и/или MMP-9 и/или MMP-14 в производството на антицикатриксеново лекарствено средство.

Също така свързан с този аспект на изобретението е метод за лечение на състояние, медирано чрез PCP и в което MMP-1 и/или MMP-2 и/или MMP-9 и/или MMP-14 имат полезен ефект, с ефективно количество от PCP инхибитор, който е селективен срещу MMP-1 и/или MMP-2 и/или MMP-9 и/или MMP-14, като един пример на такова състояние е рана. За

предпочитане РСР инхибиторът споменат в този аспект на изобретението, е селективен поне срещу MMP-1, MMP-2 и MMP-9.

Най-предпочитано посоченият РСР инхибитор е селективен срещу MMP-1, MMP-2, MMP-9 и MMP-14.

За предпочитане селективният РСР инхибитор има IC_{50} срещу РСР от 0.5 μ M или по-малка, и поне 30-кратни селективности срещу MMP-2 и MMP-9 в тестовете, описани тук. За предпочитане селективният РСР инхибитор има IC_{50} срещу РСР от 0.1 μ M или по-малка, и поне 300-кратни селективности срещу MMP-1, MMP-2, MMP-9 и MMP-14, в тестовете, описани тук.

Друг аспект на изобретението е използването на субстанциите с формула (I) описани тук, включително техните соли, солвати и пролекарствени средства, в медицината.

Друг аспект на изобретението е използването на субстанциите с формула (I) описани тук, включително техните соли, солвати и пролекарствени средства, в производството на антицикатриксново лекарствено средство.

Друг аспект на изобретението е фармацевтичен състав съдържащ РСР инхибитор, който е селективен срещу MMP-1, MMP-2, MMP-9 и MMP-14, и фармацевтично приемлив разредител, носител или спомагателна добавка.

Друг аспект на изобретението е фармацевтичен състав съдържащ съединение с формула (1), негови соли, негови солвати и/или негови пролекарствени средства, и фармацевтично приемлив разредител, носител или спомагателна добавка.

Друг аспект на изобретението е комбинацията от РСР инхибитор, за предпочитане съединение с формула (I) или негови сол, солват или пролекарствено средство, с друго вещество, полезно в лечението на рани, като:

- (i) растежен фактор, такъв като TGF- β -3 (Renovo), IGF-1 (Genentech),

IGF-1 комплекс (Celtrix), kgF-2 или FGF-10 (Sumitomo), DWP-401/EGF (Daewoong) или SNK-863 (Sanwa Kagaku Kenkyusho);

(ii) агонист на растежен фактор, такъв като Noggin (Regeneron);

(iii) антитяло на растежен фактор/антисенс материал, такъв като този: TGF- β -1 или 2 (Renovo, CaT), PDGF (II Yang) или CTGF (Fibrogen);

(iv) хормон, такъв като DHEAS (Pharmadigm), ConXn/Relaxin (Connetics);

(v) антитяло на адхезионни съединения като ICAM-1 (Boehringer);

(vi) MMP като Колагеназа ABC (BioSpecifics);

(vii) бариера като ADCON (Gliatech);

(viii) кожни продукти като изкуствени кожни системи, такива като тези, основани на DermaGraft (Advanced Tissue Sciences Inc.), INTEGRA изкуствена кожа (Integra Life Sciences Holding Corp.), клетъчни култури като Apligraf/Graftskin (Novartis), тези, разработени от Cell Genesys Inc., AlloDerm (LifeCell) или формулирани продукти на матрикса като Argidene gel (Telios Pharmaceuticals Inc.);

(ix) uPA инхибитор такъв като тези, описани в WO 99/01451;

(x) MMP-3 инхибитор такъв като тези, описани в WO 99/35124 и WO 99/29667.

Допълнителен аспект на изобретението е използването на субстанция съгласно горните дефиниции за производството на лекарствено средство за лечение на състояние, медирано от РСР.

Още един друг аспект на изобретението е метод за лечение на състояние, медирано от РСР, включващ прилагането на терапевтично ефективно количество от субстанция съгласно горните дефиниции.

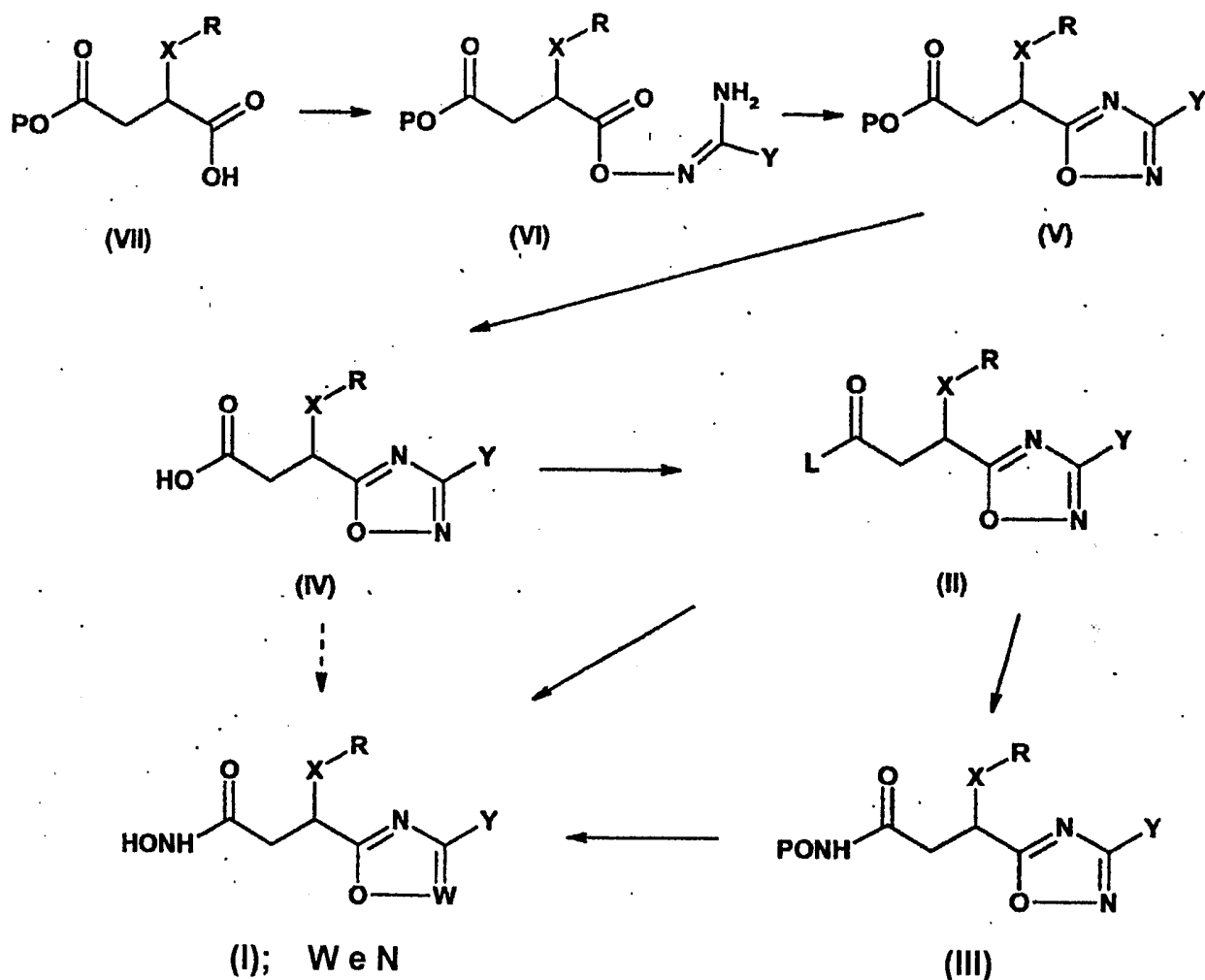
Трябва да бъде разбрано, че споменаването на лечение включва профилактика, а така също и облекчаване на установени симптоми на РСР-медирани състояния и заболявания.

Изобретението допълнително се отнася до методи за производството на съединения от изобретението, които са описани по-долу и в Примерите и

Получаванията. Специалистът в областта ще оцени, че съединенията от изобретението биха могли да бъдат получени по методи, различни от тези специфично описани тук, чрез адаптиране на методите описани тук в частите по-долу и/или техни преработки, например по методи, известни в областта. Подходящи ръководства за синтез, трансформации на функционални групи, използване на защитни групи и т.н. са например "Comprehensive Organic Transformations" от RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989), "Advanced Organic Chemistry" от J. March, Wiley Interscience (1985), "Designing Organic Synthesis" от S. Warren, Wiley Interscience (1978), "Organic Synthesis - The Disconnection Approach" от S. Warren, Wiley Interscience (1982), "Guidebook to Organic Synthesis" от R.K. Mackie and D.M. Smith, Longman (1982), "Protective Groups in Organic Synthesis" от TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons Inc. (1999), и PJ Kocienski, в "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag (1994), и всякакви обновени редакции на споменатите стандартни трудове.

В методите по-долу, освен ако друго не е специфицирано, заместителите са, както са дефинирани по-горе с позоваване на съединенията с формула (I) по-горе.

Съединенията с формула (I), в които W е N, могат да бъдат получени съгласно химизма, очертан на схемите по-долу:



Съединенията на хидроксамовата киселина с формула (I), в които W е N, могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съответното активирано киселинно производно с формула (II), където L е подходяща отцепваща се група, с хидроксиламин.

Подходящите отцепващи се групи са най-общо тези, които биха се отделили по по-ефикасен начин от хидроксида на родителската киселина (IV) в реакция на нуклеофилно заместване, такива като халид, C_{1-4} алкоксид по избор заместен с халоген, алкилсулфонат такъв като метилсулфонат или мезилсулфонат, арилсулфонат като p-тозилсулфонат. Други подходящи отцепващи се групи са известни на специалистите, работещи в областта на свързването на аминокиселини.

Такива съединения с формула (II) могат да бъдат получени през стандартен химизъм от съответната киселина (IV). Съединения с формула

(II), където L е отцепваща се група, такава като Cl, Br, I, $\text{OCO}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, по избор заместен с един или повече халоген), мезилат, тозилат и подобни, могат да бъдат получени от съответното съединение с формула (II), където L е OH, с обичайни методи, включително методи представени напр. в Примери 2 и т.н.

Хидроксиламинът използван в тази реакция, подходящо е създаден *in situ* чрез обработване на хидроксиламинова сол като хидрохлоридна сол с подходяща основа като триетиламин. Подходящо реакцията се провежда в полярен разтворител такъв като DMF. Тази реакция, отцепващи се групи, разтворители, реагенти и т.н., са илюстрирани по-долу в Примери 1 - 4, 12 - 16, 18, 20 - 28, 30, 33 - 40 и 41.

Алтернативно съединенията с формула (I) могат да бъдат получени от NHO-защитено съединение с формула (III), където R е подходяща O-защитна група, с подходящо отстраняване на защитата.

Подходящи O-защитни групи могат да бъдат намерени в текста на Greene and Wuts, по-горе, и включват триалкилсилил (такъв като триметилсилил), бензил и т.н.

Съединения с формула (III) могат да бъдат получени по аналогичен начин както съединенията с формула (I) от съединенията с формула (II), като се използва защитен хидроксиламин PONH_2 или подходяща негова сол вместо самия хидроксиламин или хидроксиламиновата сол.

Методът за отстраняване на защитата се определя от използваната защитна група, както е добре известно в областта.

Напр. бензилови групи могат да бъдат хидрогенирани, подходящо като се използва метод за хидрогениране с каталитичен трансфер.

Реагентите и условията за реакцията (III) $\rightarrow$ (I) са представени в Примери 29, 31 и 32 по-долу и също в другите Примери, където бе използван защитен хидроксиламинов реагент (напр. O-триметилсилилхидроксиламин), (напр. Примери 2 и т.н.), при което удобно отстраняването на защитата се провежда в същия съд както предишния

етап.

Известни са други методи за получаване на хидроксамови киселини (I) и те могат да бъдат използвани, например тези споменати в текста от J. March, по-горе, глави 0 - 54, 0 - 57 и 6- 4 , и съответните препратки там.

Киселините с формула (IV) могат да бъдат получени чрез отстраняване защитата на О-защитени видове с формула (V). Подходящи О-защитни групи могат да бъдат намерени в главата за О-защита в книгата на Greene and Wuts, по-горе, и включват C_{1-4} алкокси, такъв като трет.-бутокси (както е представено в Получаване 4), бензилокси, триалкилсилилокси като триметилсилилокси, и т.н.

Методът за отстраняване на защитата се определя от използваната защитна група, както е добре известно в областта (виж Greene and Wuts, по-горе). Например бензилови групи могат да бъдат отстранени чрез хидрогениране, като се използва подходящо метод за хидрогениране с каталитичен трансфер, трет.-бутилови групи могат да бъдат отстранени чрез обработване с киселина като трифлуорооцетна киселина, и т.н.

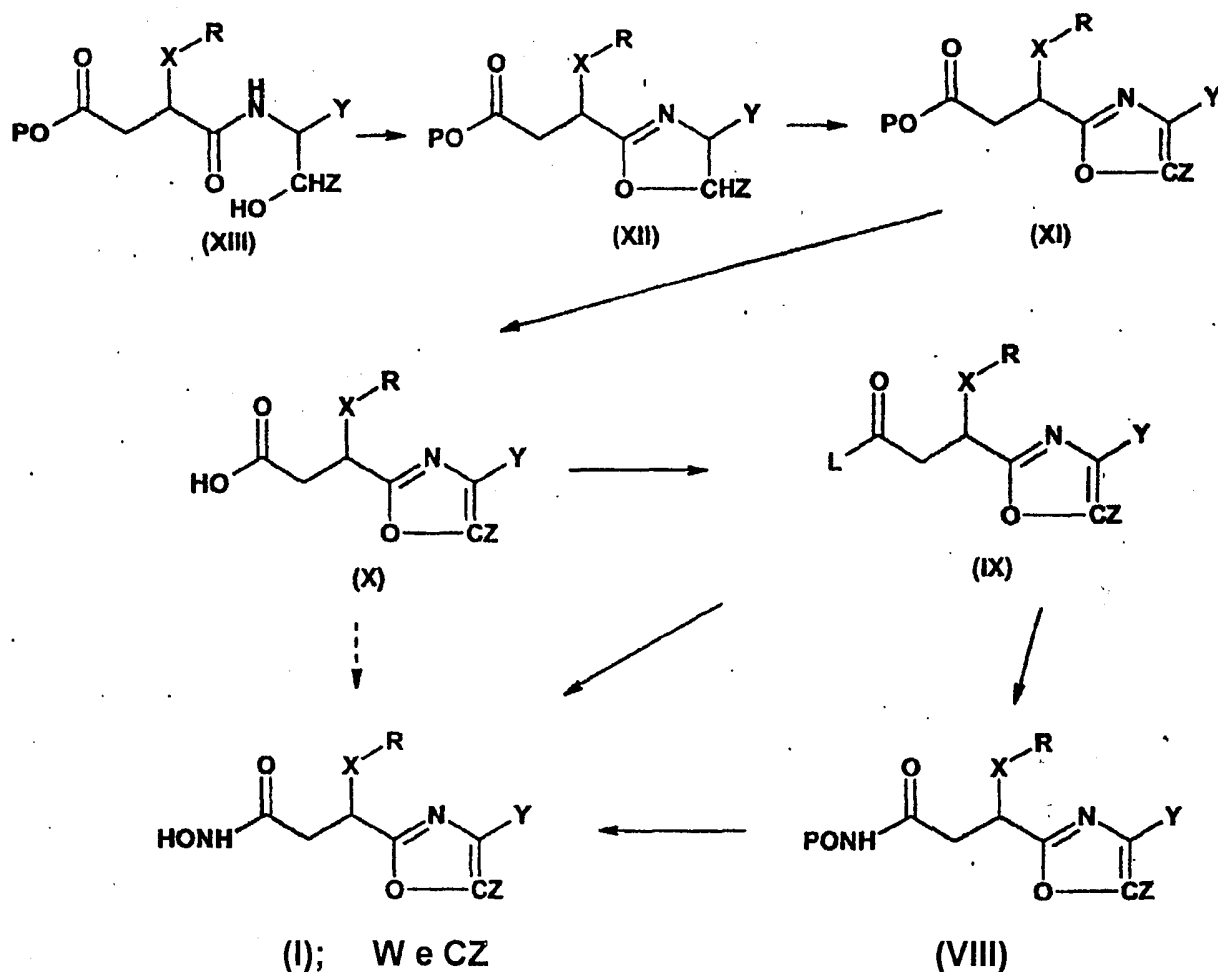
Съединенията с формула (V), напр. в които Р е трет.-бутокси, могат да бъдат получени например чрез кондензационна реакция на съответното съединение с формула (VI), например чрез нагряване при увеличена температура в инертен разтворител като ксилен при около 130 °С, като тази реакция е представена с Получаване 3 по-долу.

Съединения с формула (VI) могат да бъдат получени например чрез свързване на киселина с формула (VII) с реагент с формула $C(NH_2)(Y)=NOH$, който е достъпен по литературни методи или тяхна адаптация по обичаен начин, както е представен в методите, описани тук (напр. виж Получаване 2 и т.н.) Обичайно кондензацията се провежда чрез прибавяне на разтвор на киселината (VII) в подходящ инертен разтворител като 1,4-диоксан, към подходящ агент такъв като 1-хидроксибензотриазол хидрат, последвано от прибавянето на подходящ свързващ агент като карбодиимиден свързващ агент, напр. N,N'-дициклохексилкарбодиимид,

след това обработване с реагента $C(NH_2)(Y)=NOH$. Подходящо свързването се провежда при температура на околната среда.

Съединения с формула (VII) могат да бъдат получени чрез хидрогениране на съответното итаконатно производно, което от своя страна може да бъде получено с обичайни методи като кондензацията на Stobbe. Някои аспекти на тези получавания свързани със стереоселективното получаване на някои междинни съединения, такива като тези, които са разкрити в Получаване 1 - Маршрут С, са нови и изобретателски и представляват допълнителен аспект на това изобретение.

Съединенията с формула (I), в които W е CZ, могат да бъдат получени съгласно химизма, отбелязан в схемата по-долу:



Съединенията на хидроксамовата киселина с формула (I), в които W е CZ могат да бъдат получени чрез взаимодействие на съответното активирано киселинно производно с формула (IX), където L е подходяща

отцепваща се група, с хидроксиламин. Отцепващите се групи, реагенти и т.н., са същите като тези, споменати по-горе във връзка със съответните съединения с формула (I), където W е N.

Такива съединения с формула (IX) могат да бъдат получени чрез стандартен химизъм от съответната киселина (X), като се използва еднакъв или подобен химизъм на този, описан по-горе по отношение на съответните съединения с формула (II), в които W е N (по-горе).

Алтернативно съединенията с формула (I) могат да бъдат получени от ННО-защитено съединение с формула (VIII), където Р е подходяща О-защитна група, с подходящо отстраняване на защитата. Подходящи О-защитни групи могат да бъдат намерени в текста на Greene and Wuts по-горе, и включват триалкилсилил (като триметилсилил), бензил и т.н.

Съединения с формула (VIII) могат да бъдат получени по аналогичен начин на съединенията с формула (II), от съединенията с формула (II), като се използва защитен хидроксиламин PONH_2 или подходяща негова сол вместо самия хидроксиламин или хидроксиламиновата сол. Методът за отстраняване на защитата се определя от използваната защитна група, както е добре известно в областта. Напр. бензилови групи могат да бъдат хидрогенирани като се използва подходящо метод за хидрогениране с каталитичен трансфер. Реагентите и условията за реакцията (VIII) $\rightarrow$ (I) са представени в Примери 29, 31 и 32 по-долу, и също в другите Примери, в които бе използван защитен хидроксиламинов реагент (напр. О-триметилсилилхидроксиламин) (напр. Примери 2 и т.н.), където удобно отстраняването на защитата се провежда в същия съд както предишния етап.

Известни са и могат да бъдат използвани и други методи за получаване на хидроксамови киселини (I), напр. тези, споменати в текста на J. March, по-горе, глави 0 - 54, 0 - 57 и 6 - 4, и съответните препратки там.

Киселини с формула (X) могат да бъдат получени чрез отстраняване на защитата на О-защитените видове с формула (XI). Подходящи О-

защитни групи могат да бъдат намерени в главата за О-защита в книгата на Greene and Wuts, по-горе, и включват C_{1-4} алкокси като трет.-бутокси (както е представено в Получаване 4), бензилокси, триалкилсилилокси като триметилсилилокси и т.н.

Методът за отстраняване на защитата се определя от използваната защитна група, както е добре известно в областта (виж Greene and Wuts, по-горе). Например бензилови групи могат да бъдат отстранени чрез хидрогениране, като се използва подходящо метод за хидрогениране с каталитичен трансфер, трет.-бутилови групи могат да бъдат отстранени чрез обработване с киселина като трифлуорооцетна киселина и т.н.

Съединения с формула (XI), напр. в които R е трет.-бутокси група, могат да бъдат получени например чрез окисляване на съединение с формула (XII). Подходящо окисляването се провежда като се използва меден(II) бромид с хексаметилентетрамин и основа като DBU. Реагентите, условията и т.н., са представени в Получаване 62 по-нататък.

Съединения с формула (XII) могат да бъдат получени чрез кондензация на съединения с формула (XIII), например чрез обработване на съединението с формула (XIII) с подходящ агент, такъв като реагент на Burgess, в безводен разтворител като THF. Тази реакция е представена в Получаване 61 по-долу.

Съединения с формула (XIII) могат да бъдат получени чрез кондензация на киселината с формула (II) по-горе с агент с формула $NH_2CH(Y)CH(Z)OH$, както е представено в Получаване 60 по-нататък. Съединения с формула $NH_2CH(Y)CH(Z)OH$ са налични в търговската мрежа, или от литературата, или чрез техни обичайни модификации.

Някои съединения с формула (I) могат да бъдат подложени на вътрешно превръщане в други съединения с формула (I) – например, когато Y е киселина, тя може да бъде превърната в естер и обратното – което бе представено в Примери 17 и 19 по-нататък.

За специалистите в областта ще стане очевидно, че други режими на

защита и последващо отстраняване на защитата по време на синтеза на едно съединение от изобретението, могат да бъдат осъществени с обичайни техники, например както е описано в томовете на Greene и Wuts, и Kocienski по-горе.

Когато се желае или е необходимо, съединението с формула (I) се превръща в негова фармацевтично приемлива сол. Фармацевтично приемлива сол на съединение с формула (I) може да бъде удобно получена чрез смесване заедно на разтворите от съединение с формула (I) и желаната киселина или основа, както е подходящо. Солта може да бъде утаена от разтвора и събрана чрез филтруване, или може да бъде събрана с други средства, такива като изпаряване на разтворителя.

Определени съединения от изобретението могат да бъдат подложени на вътрешни превръщания в определени други съединения от изобретението по методи споменати в Примерите и Получаванията, и добре известни методи от литературата.

Съединенията от изобретението са достъпни или чрез методи описани тук в Методите, Примерите и Получаванията, или чрез техни подходящи адаптации като се използват методи, известни в областта. Ще бъде разбрано, че синтезните методи за трансформации, споменати тук, могат да бъдат проведени чрез редица различни последователности, за да могат ефикасно да се получат желаните съединения. Опитният химик ще упражни преценката и уменията си по отношение на най-резултатната последователност от реакции за синтез на дадено целево съединение.

Съединенията, солите, солватите и пролекарствените средства от изобретението могат да бъдат разделени и пречистени с обичайни методи.

Разделянето на диастереомерите може да бъде постигнато с обичайни техники, напр. с фракционна кристализация, хроматография или HPLC на стереоизомерната смес от съединение с формула (I) или негова подходяща сол или производно. Един индивидуален енантиомер на съединение с формула (I) също може да бъде получен от съответното

оптически чисто междинно съединение или чрез повторно разтваряне, например с HPLC на съответния рацемат като се използва подходящ хирален носител, или чрез фракционна кристализация на диастереомерни соли, образувани чрез взаимодействие на съответния рацемат с подходяща оптически активна киселина или основа. В някои случаи може да настъпи с предимство кристализация на един от енантиомерите от разтвор на смес от енантиомери, като по този начин оставащият разтвор се обогатява на другия енантиомер.

За използване при хора, съединенията с формула (I) или техни соли могат да бъдат прилагани самостоятелно, но обикновено ще бъдат прилагани в смес с фармацевтично приемлив разредител или носител избран по отношение на планирания път на прилагане и стандартната фармацевтична практика. Например, те могат да бъдат приемани орално, включително сублингвално, във формата на таблетки съдържащи такива ексципиенти като нишесте или лактоза, или в капсули или овули както самостоятелно, така и в смес с ексципиенти, или във формата на еликсири, разтвори или суспензии, съдържащи ароматизиращи или оцветяващи средства. Съединението или солта биха могли да бъдат включени в капсули или таблетки предназначени за разтваряне в ободното черво или дуоденума чрез забавено разтваряне на тези капсули или таблетки за специфично време следващо оралния прием. Разтварянето би могло да бъде контролирано чрез податливост на формулировката на бактериите, намиращи се в дуоденума или ободното черво, така че да не настъпва съществено разтваряне преди достигането на целевата зона на гастроинтестиналния тракт. Съединенията или солите могат да бъдат инжектирани парентерално, например интравенозно, интрамускулно или субкутанно. За парентерално приложение те най-добре се използват във формата на стерилен воден разтвор или суспензия, които могат да съдържат други субстанции, например достатъчно сол или глюкоза, за да се направи разтвора изотоничен с кръвта. Те могат да бъдат прилагани

локално или трансдермално, във формата на стерилни кремове, гелове, суспензии, лосиони, мехлеми, прахове за поръсване, спрейове, пени, мусове, превръзки с включено в тях лекарство, кожни пластири, мазила като вазелин или мазила на основата на бял мек парафин, или през кожен пластир или друго устройство. Те биха могли да бъдат приложени директно върху рана. Те биха могли да бъдат включени в покрит хирургичен шев. Например те могат да бъдат включени в лосион или крем, състоящ се от водна или маслена емулсия от минерално масло; сорбитан моностеарат; полисорбат 60; цетилестерен восък; цетеарилов алкохол; 2-октил-додеканол; бензилов алкохол; вода; полиетиленгликоли и/или течен парафин, или те могат да бъдат включени в подходящ мехлем, състоящ се от един или повече от следните компоненти: минерално масло; течен вазелин; бял вазелин; пропиленгликол; полиоксиетилен полиоксипропиленово съединение; емулгиращ восък и вода, или като хидрогел с целулоза или полиакрилатни производни или други модификатори на вискозитета, или като сух прах или течен спрей или аерозол с бутан/пропан, HFA, CFC, CO₂ или друг подходящ пропелант, по избор също включващи омазняващо средство като сорбитан триолеат, или като превръзка, съдържаща лекарство, както като тюлена превръзка с бял мек парафин, така и като марлена превръзка импрегнирана с полиетиленгликоли, или с превръзка с хидрогел, хидроколоид, алгинат или филм. Съединението или солта биха могли също да бъдат прилагани интраокулярно за офталмично използване, напр. в лещови импланти или като очни капки с подходящи буфери, модификатори на вискозитета (напр. целулоза или полиакрилатни производни), консерванти (напр. бензалкониев хлорид (BZK)) и средства за нагласяване на тоничността (напр. натриев хлорид). Такива техники на формулиране са добре известни в областта.

За определени приложения ще бъде подходящо вагиналното, ректално и назално (напр. чрез инхалация на сух прах или аерозол) прилагане.

Всички такива формулировки могат да съдържат подходящи стабилизатори и консерванти.

За орално и парентерално приложение на пациенти хора, дневните нива на доза от съединенията с формула (1) или техни соли ще бъдат от 0.001 до 20, за предпочитане от 0.01 до 20, по-предпочитано от 0.1 до 10, и най-предпочитано от 0.5 до 5 mg/kg (в единични или разделени дози). Така, таблетки или капсули от съединенията ще съдържат от 0.1 до 500, за предпочитане от 50 до 200 mg активно съединение за приложение единично или две или повече наведнъж, както е подходящо.

За локално приложение на пациенти хора с остри/хирургични рани или цикатрикси, количеството на дневните дози от съединенията, в суспензия или друга формулировка би могло да бъде от 0.01 до 50 mg/ml, за предпочитане от 0.3 до 30 mg/ml.

Дозата ще варира с размера на раната, независимо от това дали е отворена или не, или е частично затворена, и независимо от това дали кожата е засегната или незасегната.

Лекарят във всеки случай ще определи действителната доза, която ще бъде най-подходяща за индивидуален пациент и тя ще варира с възрастта, теглото и отговора на отделния пациент. Горните дози са примерни за средния случай; разбира се може да има индивидуални случаи, когато по-високи или по-ниски обхвати на дозите са основателни, и те са в обхвата на това изобретение.

Биологични методи за изследване

PCP инхибиране

За да се определи силата на инхибиторите на PCP бе използван флуорогенен анализ на PCP разцепване. Анализът се основава на модела на Beekman et al. (FEBS Letters (1996), 390: 221 - 225) с използване на флуорогенен субстрат. Субстратът (DabcyI-Arg-Tyr-Tyr-Arg-Ala-Asp-Asp-Ala-Asn-Val-Glu(EDANS)-NH₂) съдържа разцепващото място на човешка PCP (Hojima et al., J Biol Chem (1985), 260: 15996 - 16003). Човешка PCP е била

пречистена от супернатантата на стабилни трансфектирани CHO клетки, като се използва хидрофобна интерактивна колона, последвана от Superdex 200 гел филтрация. 4 μ g общ протеин от този ензимен препарат бе инкубиран с различни концентрации от субстанцията за анализ и 3×10^{-6} M субстрат в анализен буфер (50 mM Tris-база, pH 7.6, съдържащ 150 mM NaCl, 5 mM CaCl_2 , 1 μ M ZnCl_2 и 0.01 % Brij 35). Анализът бе осъществен в 96-ямкови черни флуориметрични плаки и флуоресценцията бе отчитана непрекъснато с флуориметър в продължение на 2.5 часа ($\lambda_{\text{ex}} = 340$ nm, $\lambda_{\text{em}} = 485$ nm) при постоянни 37 °C с разклащане. Отслабването на флуорогенния сигнал бе в линейна корелация с PCP активността. Разчитането на средната скорост от 30 min след началото на експеримента до 2.5 часа, бе изчислено с Biolum software. IC_{50} стойностите бяха изчислени чрез съставяне на диаграма стойности на % инхибиране срещу концентрация на съединението, при използване на Tessela сумиране за Excel диаграма на разпределение на данните.

MMP инхибиране

Способността на съединенията да инхибират разцепването на флуорогенни пептиди с MMP 1, 2, 9 и 14 е описана по-нататък.

Изследването за MMP 2, 9 и 14 се основава на оригиналната методика описана от Knight et al. (Fed. Euro. Biochem. Soc., 296 (3), 263 - 266; 1992) с малки изменения, дадени по-долу.

Инхибиране на MMP-1

(i) Получаване на ензима

Каталитичен домен MMP-1 бе приготвен при Pfizer Central Research. Изходен разтвор от MMP-1 (1 μ M) бе активиран чрез добавянето на аминоксифенилмеркуриацетат (APMA), при крайна концентрация от 1 mM, за 20 min при 37 °C. След това MMP-1 бе разреждана в Tris-HCl анализен буфер (50 mM Tris, 200 mM NaCl, 5 mM CaCl_2 , 20 μ M ZnSO_4 , 0.05 % Brij 35), pH 7.5, до концентрация от 10 nM. Крайната концентрация на използвания ензим в анализа беше 1 nM.

(ii) Субстрат

Използваният в този анализ флуорогенен субстрат бе Dnp-Pro-циклохексил-Ala-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys(N-Me-Ala)-NH₂, както първоначално е описан от Bickett et al. (Anal. Biochem, 212, 58 - 64, 1993). Крайната концентрация на субстрата използвана в анализа, бе 10 μ M.

(iii) Определяне на ензимното инхибиране

Изследваните съединения бяха разтворени в диметилсулфоксид и разредени с анализен буфер така, че да не присъства повече от 1 % диметилсулфоксид. Към всяка ямка на 96-ямкова плака бяха прибавени изследвано съединение и ензим и оставени до установяване на равновесие за 15 min при 37 °C в орбитално разклащащо устройство преди прибавянето на субстрата. Плаките след това бяха инкубирани за 1 час при 37 °C преди определянето на флуоресценцията (субстратното разцепване) като се използва флуориметър (Fluostar; BMG LabTechnologies, Aylesbury, UK) при дължина на вълната на възбуждане от 355 nm и дължина на вълната на излъчване от 440 nm. Силата на инхибиторите бе измерена от намереното количество субстратно разцепване като се използва диапазон от концентрации на изследвано съединение, и от получената крива доза-отговор бе изчислена IC₅₀ стойността (концентрацията на инхибитора, която се изисква за инхибиране на 50 % от ензимната активност).

Инхибиране на MMP-2 и MMP-9

(i) Получаване на ензима

Каталитични домени MMP-2 и MMP-9 бяха приготвени при Pfizer Central Research. Изходен разтвор от MMP-2 / MMP-9 (1 M) бе активиран чрез добавянето на аминоксифенилмеркуриацетат (APMA). За MMP-2 и MMP-9, бе прибавен APMA с крайна концентрация от 1 mM, последвано от инкубиране за 1 час при 37 °C. След това ензимите бяха разредени в Tris-HCl анализен буфер (100 mM Tris, 100 mM NaCl, 10 mM CaCl₂ и 0.16 % Brij 35, pH 7.5), до концентрация от 10 nM. Крайната концентрация на използвания в анализа ензим бе 1 nM.

(ii) Субстрат

Използваният в това проучване флуорогенен субстрат бе Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Tyr-Ala-Nva-Trp-Met-Lys(Dnp)-NH₂ (Bachem Ltd, Essex, UK), както първоначално е описан от Nagase et al. (J. Biol. Chem., 269 (33), 20952 - 20957, 1994). Този субстрат бе избран, тъй като той има балансирана скорост на хидролиза срещу MMP 2 и 9 (k_{cat} / k_m , от 54 000, 59 400 и 55 300 s⁻¹ M⁻¹ съответно). Крайната концентрация на използвания в изследването субстрат бе 5 μM.

(iii) Определяне на ензимното инхибиране

Тестваните съединения бяха разтворени в диметилсулфоксид и разредени с анализен буферен разтвор (както по-горе) така, че да присъства не повече от 1 % диметилсулфоксид. Тестваното съединение и ензимът бяха прибавени към всяка ямка на 96 ямкова плака и оставени до установяване на равновесие за 15 min при 37 °C в орбитално разклащащо устройство преди добавянето на субстрата. След това плаките бяха инкубирани за 1 час при 37 °C преди определянето на флуоресценцията с използване на флуориметър (Fluostar; BMG LabTechnologies, Aylesbury, UK), при дължина на вълната на възбуждане от 328 nm и дължина на вълната на излъчване от 393 nm. Силата на инхибиторите бе измерена от полученото количество субстратно разцепване като се използва диапазон от концентрации на изследваното съединение, и от получената крива доза-отговор бе изчислена IC₅₀ стойността (концентрацията на инхибитора, която се изисква за инхибиране на 50 % от ензимната активност).

Инхибиране на MMP-14

(i) Получаване на ензима

Каталитичен домен MMP-14 бе закупен от Prof. Tschesche, Department of Biochemistry, Faculty of Chemistry, University of Bielefeld, Germany. Активиран бе 10 M ензимен изходен разтвор, активиран за 20 min при 25°C, последвано от прибавянето на 5 g/ml трипсин (Sigma, Dorset, UK). Активността на трипсина след това бе неутрализирана чрез прибавянето на

50 g/ml соев трипсинов инхибитор (Sigma, Dorset, UK), преди разреждането на този ензимен изходен разтвор в Tris-HCl анализен буфер (100 mM Tris, 100 mM NaCl, 10 mM CaCl₂ и 0.16 % Brij 35, pH 7.5) до концентрация от 10 nM. Крайната концентрация на използвания в анализа ензим бе 1 nM.

(ii) Субстрат

Използваният в това проучване флуорогенен субстрат бе Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH (Bachem Ltd, Essex, UK), както е описано от Will et al. (J. Biol. Chem., 271 (29), 17119-17123, 1996). Крайната концентрация на субстрата, използван в анализа, бе 10 μ M.

Определянето на ензимното инхибиране от изследваните съединения бе осъществено по същия начин, както е описано за MMP-2 и -9 по-горе.

Съединенията от Примери 1 - 40 и 42 - 58 имаха PCP IC₅₀ стойности от 0.5 μ M и по-ниски, и съединенията от Примери 1 - 40, 43, 44 и 46 имаха селективност срещу MMP-2 повече от 100-кратна.

Всички препратки, споменати тук в този текст, са включени в тяхната цялост чрез позоваване.

Примери и получавания

Точките на топене бяха определени с използване на отворени стъклени капилярни тръбички и апарат за определяне точка на топене на Gallenkamp, и не са коригирани. Данните от ядреномагнитен резонанс (NMR) бяха получени с използване на Varian Unity Inova-400, Varian Unity Inova-300 или Bruker AC300 спектрометри и са цитирани в части на милион от тетраметилсилан. Масспектралните данни (MS) бяха получени на Finnigan Mat. TSQ 7000 или Fisons Instruments Trio 1000. Цитираните изчисления и наблюдавани йони се отнасят до изотопния състав на най-ниската маса. Инфрачервените (IR) спектри бяха измерени с използване на инфрачервен спектрометър с трансформация на Фурие, Nicolet Magna 550. Флаш хроматография се отнася до колонна хроматография върху силикагел Kieselgel 60, 230 - 400 меша, от E. Merck, Darmstadt. За тънкослойната хроматография (TLC) бяха използвани плаки Kieselgel 60 F₂₅₄ от E. Merck и

съединенията бяха визуализирани с UV светлина, 5 % воден разтвор на калиев перманганат или реагент на Dragendorffs (отнесен с воден натриев нитрит). Термичният анализ чрез диференциална сканираща калориметрия (DSC) и термогравиметричен анализ (TGA) бяха осъществени с използване на Perkin Elmer DSC7 и TGA7. Характеристиките за сорбция на влага бяха записани при използване на автоматичен анализатор за сорбция на вода DVS 1 на Surface Measurement Systems Ltd. Водното съдържание бе определено на Mitsubishi CA100 (кулонометричен Karl Fisher титратор). Праховата рентгеноструктурна дифрактограма (PXRD) бе определена при използване на Siemens D5000 прахов рентгенов дифрактометър снабден с автоматично устройство за смяна на пробата, тета-тета гониометър, процепи с автоматична дивергенция на лъча, вторичен монохроматор и сцинтилаторен брояч. Други измервания бяха направени с използване на стандартно оборудване. Хексан се отнася до смес от хексани (качество за HPLC), т.к. 65 - 70 °C. Етер се отнася до диетилов етер. Оцетна киселина се отнася до ледена оцетна киселина. 1-Хидрокси-7-аза-1H-1,2,3-бензотриазол (HOAt), N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметаниниев хексафлуорофосфат N-оксид (HATU) и 7-азабензотриазол-1-илокситрис(пирролидино)фосфониев хексафлуоро-фосфат (PyAOP) бяха купени от PerSeptive Biosystems U.K. Ltd. "DIPE" се отнася до диизопропилов етер. Обърнатофазов силикагел за флаш хроматография бе получен от Fluka (Fluka 100, C₁₈, 40 - 63 μ). Пентан се отнася до марка н-пентан за високоефективна течна хроматография (HPLC) (т.к. 35 - 37 °C). Номенклатурата бе определена с използване на програма, достъпна от IUPAC. Навсякъде са използвани стандартни съкращения, напр. "Me" е метил, "Et" е етил, "Pr" е пропил, "Ph" е фенил и т.н. Бе отбелязано, че по време на определени повторения на методите, разкрити в Примерите и Получаванията, изглежда настъпи някаква рацемизация. Намерено бе в някои случаи, че специфични желани енантиомери могат да бъдат разделени от техните смеси с рутинни методи, такива като диференциална

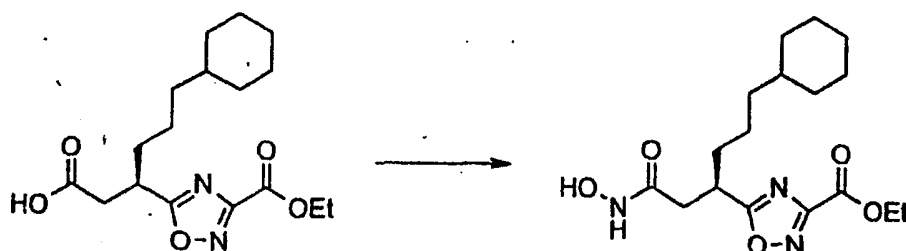
кристализация.

^aHPLC автопречистване осъществено с 2 колони - Phenomenex LUNA C8 150 x 21.2 mm, 10 μ m и Phenomenex MAGELLEN C18 150 x 21.2 mm, 5 μ m, елуиране с градиентна система от органичен разтворител [амониев ацетат (воден (aq)) 100 mM : ацетонитрил (1 : 9)]: воден разтворител [амониев ацетат (aq) 100 mM : ацетонитрил (9 : 1)]

^bHPLC автопречистване осъществено с 2 колони - Phenomenex LUNA C8 150 x 21.2 mm, 10 μ m и Phenomenex MAGELLEN C18 150 x 21.2mm, 5 μ m, елуиране с градиентна система от органичен разтворител (ацетонитрил): воден разтворител (0.1 % воден разтвор на трифлуорооцетна киселина)

Пример 1:

Етилов 5-((1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(етоксикарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 4) (140 mg, 0.41 mmol) и N,N-диизопропилетиламин (320 μ l, 2.07 mmol) в N,N-диметилформаид (5ml) бе обработен с O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (235 mg, 0.61 mmol) и полученият разтвор бе разбъркван при стайна температура в азотна атмосфера 30 min. След това бе прибавен хидроксиламин хидрохлорид (113 mg, 0.61 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура 20 h. Сместа бе излята в солна киселина (1 M, 20 ml) и екстрахирана с етилацетат (x3). Обединените органични слоеве бяха промити последователно с наситен воден разтвор на натриев гидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушени над безводен натриев

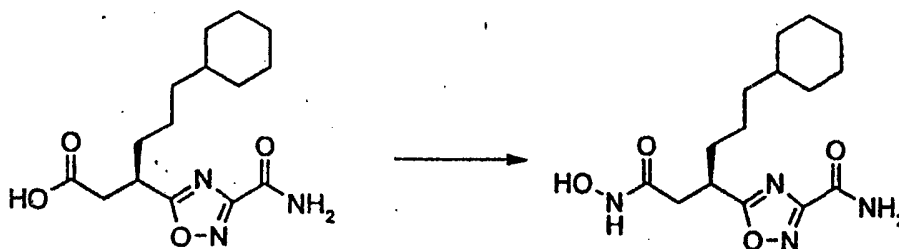
сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : метанол (99.5 : 0.5) последователно изменяща се до дихлорометан : метанол (97 : 3), като бе получено съединението от заглавието като жълто масло (62 mg).

MS: 354 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.52 (2H, m), 3.70 (1H, br m), 2.94 - 2.52 (2H, br m), 1.96 - 1.00 (18H, m), 0.85 (2H, m).

Пример 2 (а):

5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Разтвор от (3R)-3-[3-(аминокарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-циклохексилхексанова киселина (Получаване 6) (6.00 g, 19.42 mmol) в безводен тетраhydroфуран (200 ml) бе охладен до 0 °C, след това обработен с N-метилморфолин (2.40 ml, 22.0 mmol) и изобутилхлороформиат (2.8 ml, 22.0 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 1 h. Добавен бе O-(триметилсилил)хидроксиламин (7.0 ml, 60.0 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол (50 ml) и разбърквана допълнително 30 min. Сместа бе разпределена между етилацетат и вода. Обединените органични слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Твърдото вещество бе прекристализирано от изопропилацетат (500 ml), като бе получено съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (4.46 g). Анализ с хирална HPLC посочи, че този материал трябва

да е с 87.6 % ee (енантиомерен излишък). Проба от този материал (2.9 g) бе разтворена в етилацетат (450 ml) при кипене под обратен хладник, после оставена да се охлади. Утайката бе отфилтрувана и разтворителят бе отстранен от филтрата под намалено налягане до получаване на бяло твърдо вещество, което после бе прекристализирано от изопропилацетат (120 ml), като бе получено съединението от заглавието (1.42 g). Анализ с хирална HPLC показва, че този материал трябва да е с 98.3 % ee.

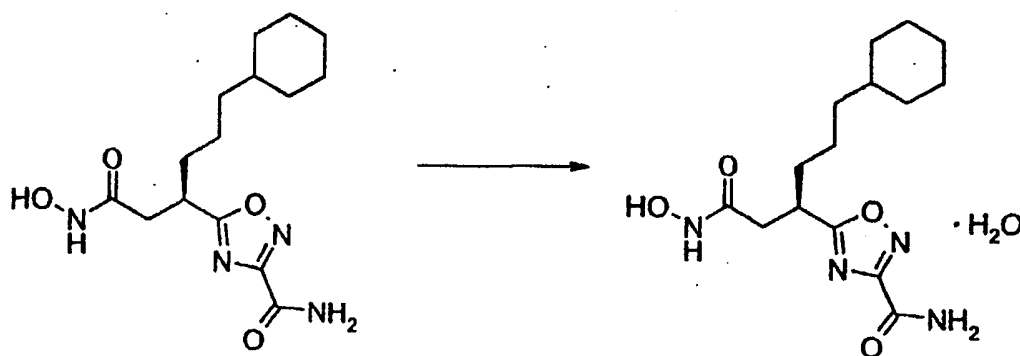
MS : 323 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 10.50 (1H, br s), 8.81 (1H, br s), 8.26 (1H, br s), 8.05 (1H, br s), 3.47 (1H, m), 2.56 - 2.39 (2H, m), 1.73 - 1.46 (7H, m), 1.27 - 0.99 (8H, m), 0.80 (2H, m).

Анализ: Намерено C, 52.76; H, 7.64; N, 16.34 %; C₁₅H₂₃N₄O₄·H₂O изисква C, 52.62; H, 7.65; N, 16.36 %.

Т.т.: 136 - 138 °C

Пример 2(b): 5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид монохидрат



Разтвор от 5-((1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (1.58 kg, 4.86 mol) в тетраhydroфуран (15 l) бе нагрят до 40 °C и бе прибавена деминерализирана вода (26 l) до получаване на мътен разтвор. Сместа бе оставена да се охлади до температура на околната среда, при която тя бе разбърквана 24 h. Сместа бе охладена до 5 °C и разбърквана 1 h. Утайката бе събрана чрез филтруване и изсушена *in vacuo* (38 °C, 100 mbar), като бе получено съединението от заглавието като безцветно твърдо вещество (1.37 kg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.50 (1H, br s), 8.81 (1H, br s), 8.26 (1H, br s), 3.47 (1H, m), 2.56 - 2.39 (2H, m), 1.73 - 1.46 (7H, m), 1.27 - 0.99 (8H, m), 0.80 (2H, m).

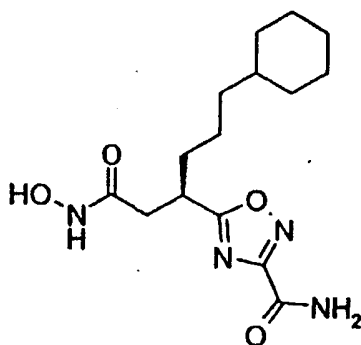
Водно съдържание (кулонометър Karl Fisher): 5.0 %

Динамична сорбция на влага: 5.17 % т/т @ 20 % RH (30 °C), 4.84 % т/т @ 2 % RH (30 °C), значителна дехидратация под 1 % RH (30 °C).

TGA (Загуба на тегло): 24 °C - 117 °C = 4.93 %

117 °C - 160 °C = 0.26 %

Пример 2(с): 5-((1R)-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (безводен)



5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид (3.20 g, 9.86 mmol) бе разтворен в етилацетат (80 ml) при кипене под обратен хладник. Сместа бе оставена да се охлади до температура на околната среда, при разбъркване за 3 h. Утайката бе събрана чрез филтруване и изсушена *in vacuo* (40 - 45 °C, 48 h), като бе получено съединението от заглавието като безцветно твърдо вещество (2.40 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.50 (1H, br s), 8.81 (1H, br s), 8.26 (1H, br s), 3.47 (1H, m), 2.56 - 2.39 (2H, m), 1.73 - 1.46 (7H, m), 1.27 - 0.99 (8H, m), 0.80 (2H, m).

Динамична сорбция на влага: 0.18 % т/т @ 15 % RH (30 °C), 0.23 % т/т @ 30 % RH (30 °C), 0.34 % т/т @ 45 % RH (30 °C). Съединението от заглавието се хидратира бавно при 60 % RH (30 °C), превръщайки се в монохидрата (XRD бе използвана за потвърждение), като накрая се

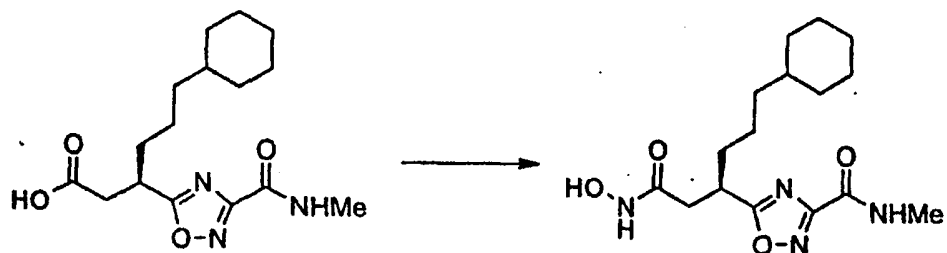
установява равновесие при 5.3 % т/т, при 90 % RH (30°C).

TGA (Загуба на тегло): 25 °C - 91 °C = 0.22 %

91 °C - 138 °C = 0.33 %

Пример 3:

5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-N-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид

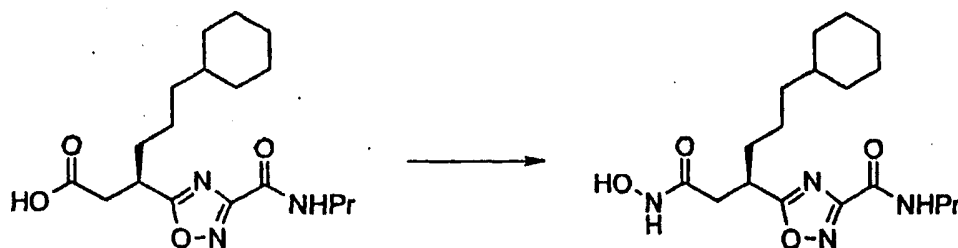


Разтвор , от (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(метиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина (Получаване 8) (285 mg, 0.88 mmol) и N-метилморфолин (110 μ l, 1.00 mmol) в безводен тетраhydroфуран (10 ml) бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (130 μ l, 1.00 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 1 h. Добавен бе O-(триметилсилил)-хидроксиламин (130 μ l, 1.06 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с воден разтвор на лимонена киселина (10 % т/о, 10 ml) и разбърквана 2 h. Тази смес бе разредена с вода и екстрахирана с етилацетат (x3). Обединените органични слоеве бяха промити последователно с вода и солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Твърдото вещество после бе прекристализирано от хексан : етилацетат до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (130 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.48 (1H, br s), 8.87 (1H, m), 8.77 (1H, br s), 3.48 (1H, m), 3.19 2H, m), 2.16 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.57 (9H, m), 1.14 (8H, m), 0.80 (5H, m).

Пример 4:

5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-N-пропил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



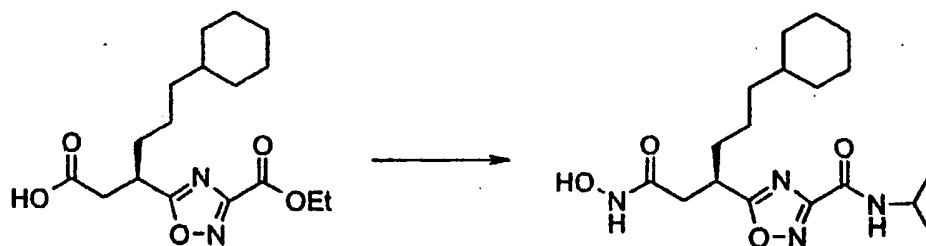
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(пропиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина (Получаване 9) (66 mg, 0.18 mmol) и N,N-диизопропилетиламин (31 μ l, 0.18 mmol) в N-метил-2-пиролидинон (3 ml) бе обработен с O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев хексафлуорофосфат (102 mg, 0.27 mmol) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 1 h. След това бе прибавен N,N-диизопропилетиламин (93 μ l, 0.54 mmol), последван от хидроксиламин хидрохлорид (37.5 mg, 0.54 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура 18 h. Сместа бе разпределена между етилацетат и воден буфер с pH 7. Обединените органични слоеве бяха промити последователно с воден разтвор на лимонена киселина (5 % т/о) и солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : етилацетат (90 : 10) последователно изменяща се до дихлорометан : етилацетат (0 : 100), после до дихлорометан : метанол (95 : 5), при което бе получено съединението от заглавието като масло (31 mg).

MS : 367(MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 10.48 (1H, br s), 8.87 (1H, br t), 8.76 (1H, br s), 3.47 (1H, m), 3.19 (2H, m), 2.16 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.76 - 1.43 (9H, m), 1.30 - 1.00 (8H, m), 0.90 - 0.70 (5H, m).

Пример 5:

5-{{(1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-N-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



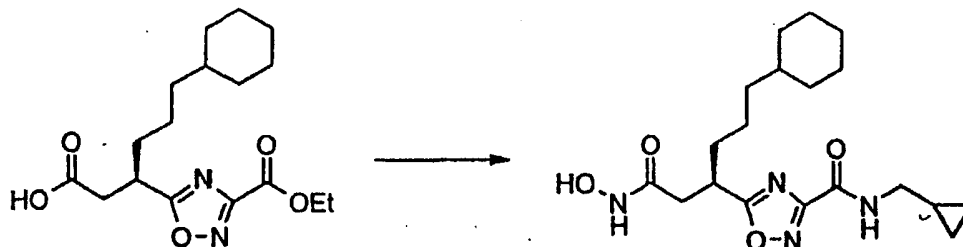
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(етоксикарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 4) (500 mg, 1.47 mmol) в етанол (13 ml), бе обработен с разтвор от изопропиламин (434 mg, 7.35 mmol) в етанол (2 ml) и получената смес бе нагрявана при 80 °C в азотна атмосфера 10 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разтворен в солна киселина (1 M, 10 ml), след това екстрахиран с етилацетат (x2). Обединените органични слоеве бяха изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Този остатък (531 mg) след това бе разтворен в дихлорометан (15 ml), охладен до 0 °C и обработен последователно с N-метилморфолин (180 µl, 1.63 mmol) и изобутилхлороформиат (210 µl, 1.62 mmol). Тази смес бе разбърквана при 0 °C в азотна атмосфера 1 h, след това обработена с O-(триметилсилил)хидроксиламин (220 µl, 1.80 mmol) и разбъркването продължено 10 min при 0°, после 17 h при стайна температура. След това сместа бе обработена с трифлуорооцетна киселина : вода (5 ml, 9 : 1) и разтворът разбъркван 30 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен (x2). Остатъкът бе пречистен чрез обърнатофазова HPLC^a до получаване на съединението от заглавието като пясък (43 mg).

MS : 367(MH⁺), 389 (MNa⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.06 (1H, br s), 7.63 (1H, br s), 6.74 (1H, br d), 4.27 (1H, m), 3.70 (1H, m), 2.83 - 2.60 (2H, m), 1.78 - 1.52 (7H, m), 1.35 - 1.07 (14H, m), 0.83 (2H, m).

Пример 6:

5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-N-(циклопропилметил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(етоксикарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 4) (500 mg, 1.47 mmol) в етанол (13 ml) бе обработен с разтвор от циклопропилметиламин (522 mg, 7.35 mmol) в етанол (2 ml) и полученият разтвор бе нагряван при 80 °C в азотна атмосфера 10 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разтворен в солна киселина (1 M, 10 ml), след това екстрахиран с етилацетат (x2). Обединените органични слоеве бяха изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Този остатък (349 mg) след това бе разтворен в дихлорометан (15 ml), охладен до 0 °C и обработен последователно с N-метилморфолин (120 µl, 1.09 mmol) и изобутилхлороформиат (140 µl, 1.09 mmol). Тази смес бе разбърквана при 0 °C в азотна атмосфера 1 h, след това обработена с O-(триметилсилил)-хидроксиламин (140 µl, 1.15 mmol) и разбъркването продължено 10 min при 0° C, после 17 h при стайна температура. След това сместа бе обработена с трифлуорооцетна киселина : вода (5 ml, 9 : 1) и разтворът разбъркван 30 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен (x2). Остатъкът бе пречистен чрез HPLC^a до получаване на съединението от заглавието като пяна (88 mg).

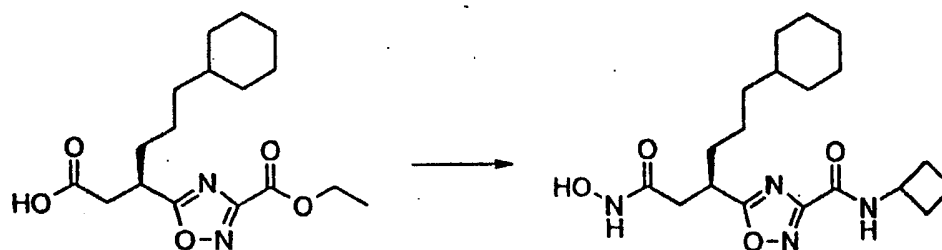
MS : 379 (MH⁺), 401 (MNa⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.20 (1H, br s), 7.05 (1H, br s), 3.72 (1H, m), 3.33 (2H, m), 2.87 - 2.60 (2H, m), 1.88 - 1.52 (7H, m), 1.40 - 1.00 (8H, m), 0.83 (3H, m),

0.59 (2H, m), 0.30 (2H, m).

Пример 7 :

N-Циклобутил-5-((1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксо-етил]бутил}-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(етоксикарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 4) (500 mg, 1.47 mmol) в етанол (13 ml), бе обработен с разтвор от циклобутиламин (522 mg, 7.35 mmol) в етанол (2 ml), и полученият разтвор бе нагряван при 80 °C в азотна атмосфера 10 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разтворен в солна киселина (1M, 10 ml), след това екстрахиран с етилацетат (x2). Органичните слоеве бяха обединени, изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Този остатък (462 mg) след това бе разтворен в дихлорометан (15 ml), охладен до 0 °C и обработен последователно с N-метилморфолин (150 µl, 1.36 mmol) и изобутилхлороформиат (180 µl, 1.39 mmol). Тази смес бе разбърквана при 0 °C в азотна атмосфера 1 h, след това обработена с O-(триметилсилил)хидроксиламин (190 µl, 1.55 mmol) и разбъркването продължено 10 min при 0°, после 17 h при стайна температура. След това сместа бе обработена с трифлуорооцетна киселина : вода (5 ml, 9 : 1) и разтворът бе разбъркван 30 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен (x2). Остатъкът бе пречистен чрез HPLC^a до получаване на остатък (63 mg), който бе разтворен в дихлорометан (3 ml), охладен до 0 °C и обработен последователно с N-метилморфолин (20 µl, 0.18 mmol) и изобутилхлороформиат (23 µl, 0.18 mmol). Тази смес бе разбърквана при

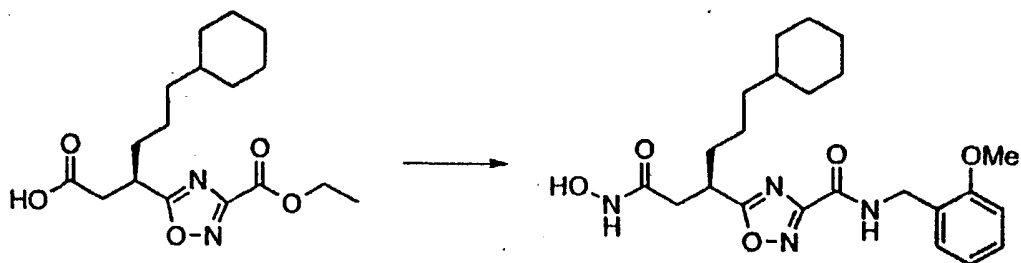
0 °C в азотна атмосфера 1 h, след това обработена с O-(триметилсилил)хидроксиламин (24 μ l, 0.20 mmol) и разбъркването продължено 3 h. Добавен бе допълнително O-(триметилсилил)-хидроксиламин (30 μ l, 0.25 mmol) и разбъркването бе продължено 17 h. Реакцията бе прекъсната с метанол и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат, промит с вода, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът след това бе разтворен в метанол (5 ml), обработен с калиев карбонат (110 mg) и разбъркван при стайна температура 17 h. Сместа бе обработена с няколко капки оцетна киселина и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе разпределен между етилацетат и вода. Органичната фаза бе сепарирана, изсушена над безводен натриев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като пяна (24 mg).

MS : 379 (MH^+), 401 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.80 (1H, br s), 7.06 (1H, br d), 4.57 (1H, m), 3.70 (1H, m), 2.85 - 2.54 (2H, m), 2.43 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.87 - 1.41 (11H, m), 1.38 - 0.98 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Пример 8:

5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-N-(2-метоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(етоксикарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 4) (500 mg, 1.47 mmol) в етанол (13 ml) бе обработен с разтвор от 2-метоксибензиламин (1.00 g, 7.35 mmol) в етанол (2 ml) и полученият разтвор бе нагряван при 80 °C в азотна

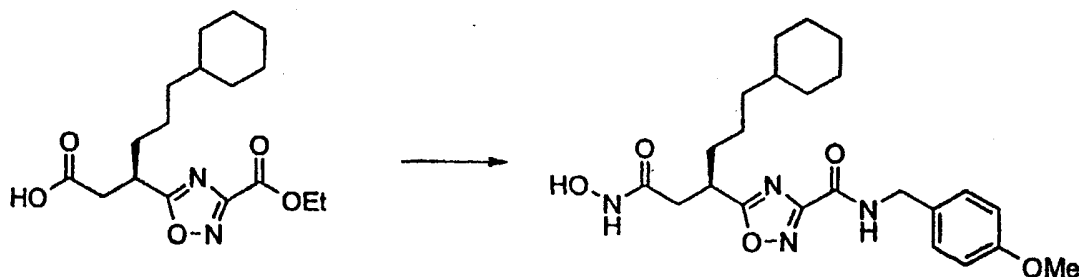
атмосфера 10 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разтворен в солна киселина (1 M, 10 ml), след това екстрахиран с етилацетат (x2). Обединените органични слоеве бяха изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Този остатък (672 mg) след това бе разтворен в дихлорометан (15 ml), охладен до 0 °C и обработен последователно с N-метилморфолин (180 μ l, 1.64 mmol) и изобутилхлороформиат (210 μ l, 1.63 mmol). Тази смес бе разбърквана при 0 °C в азотна атмосфера 1 h, след това обработена с O-(триметилсилил)хидроксиламин (220 μ l, 1.80 mmol) и разбъркването продължено 10 min при 0°, после 17 h при стайна температура. След това сместа бе обработена с трифлуорооцетна киселина : вода (5 ml, 9 : 1) и разтворът разбъркван 30 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен (x2). Остатъкът бе пречистен чрез HPLC^a до получаване на съединението от заглавието като пяна (140 mg).

MS : 445 (MH⁺), 462 (MNH₄⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.44 (1H, br s), 7.29 (2H, m), 6.91 (2H, m), 4.63 (2H, d, J = 5 Hz), 3.89 (3H, s), 3.71 (1H, m), 2.86 - 2.54 (2H, m), 1.90 - 1.48 (7H, m), 1.39 - 1.00 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Пример 9 :

5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-N-(4-метоксибензил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(етоксикарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 4) (500 mg, 1.47 mmol) в етанол (13 ml), бе обработен с разтвор от 4-метоксибензиламин (1.00 g, 7.35 mmol)

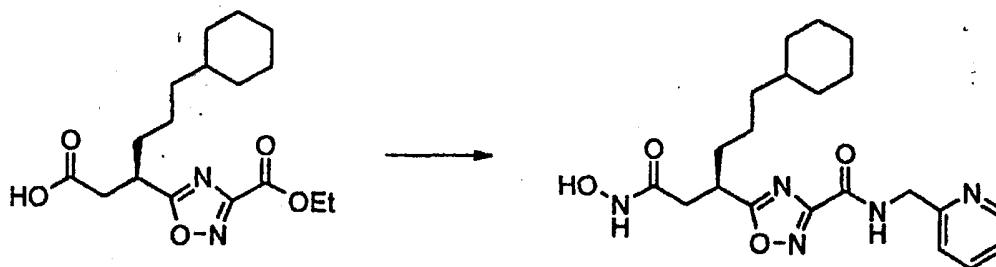
в етанол (2 ml), и полученият разтвор бе нагряван при 80 °C в азотна атмосфера 10 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разтворен в солна киселина (1M, 10 ml), след това екстрахиран с етилацетат (x2). Обединените органични слоеве бяха изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Този остатък (578 mg) след това бе разтворен в дихлорометан (15 ml), охладен до 0 °C и обработен последователно с N-метилморфолин (160 μ l, 1.45 mmol) и изобутилхлороформиат (190 μ l, 1.47 mmol). Тази смес бе разбърквана при 0 °C в азотна атмосфера 1 h, след това обработена с O-(триметилсилил)хидроксиламин (195 μ l, 1.60 mmol) и разбъркването продължено 10 min при 0°, после 17 h при стайна температура. След това сместа бе обработена с трифлуорооцетна киселина : вода (5 ml, 9 : 1) и разтворът разбъркван 30 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен (x2). Остатъкът бе пречистен чрез HPLC^a до получаване на съединението от заглавието като пяна (74 mg).

MS : 445 (MH⁺), 462 (MNH₄⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8 Hz), 4.50 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.60 (1H, m), 2.73 - 2.50 (2H, m), 1.86 - 1.66 (7H, m), 1.40 - 1.09 (8H, m), 0.85 (2H, m).

Пример 10:

5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-N-(2-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(етоксикарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 4) (500 mg, 1.47 mmol) в етанол

(13 ml), бе обработен с разтвор от 2-аминометилпиридин (794 mg, 7.35 mmol) в етанол (2 ml), и полученият разтвор бе нагряван при 80 °C в азотна атмосфера 10 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в солна киселина (1M, 10 ml), неутрализиран до pH 4 с наситен воден разтвор на амониев хидроксид, след това екстрахиран с етилацетат (x2). Обединените органични слоеве бяха изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Този остатък (467 mg) след това бе разтворен в дихлорометан (15 ml), охладен до 0 °C и обработен последователно с N-метилморфолин (140 µl, 1.27 mmol) и изобутилхлороформиат (165 µl, 1.28 mmol). Тази смес бе разбърквана при 0 °C в азотна атмосфера 1 h, след това обработена с O-(триметилсилил)хидроксиламин (170 µl, 1.39 mmol) и разбъркването продължено 10 min при 0°, после 17 h при стайна температура. След това сместа бе обработена с трифлуорооцетна киселина : вода (5 ml, 9 : 1) и разтворът разбъркван 30 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен (x2). Остатъкът бе пречистен чрез обърнатофазова HPLC^b до получаване на твърдо вещество (130 mg), което бе разтворено в дихлорометан (5 ml), охладено до 0 °C и обработено последователно с N-метилморфолин (33 µl, 0.30 mmol) и изобутилхлороформиат (38 µl, 0.30 mmol). Тази смес бе разбърквана при 0 °C в азотна атмосфера 1 h, след това обработена с O-(триметилсилил)хидроксиламин (40 µl, 0.32 mmol) и разбъркването продължено 3 h. Реакцията бе прекъсната с метанол и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат, промит с вода, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в метанол (5 ml). обработен с калиев карбонат (110 mg, 0.80 mmol) и разбъркван при стайна температура 17 h. Сместа бе обработена с няколко капки оцетна киселина и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе разпределен между етилацетат и вода.

Органичната фаза бе сепарирана, изсушена над безводен натриев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез HPLC^a до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество (34 mg).

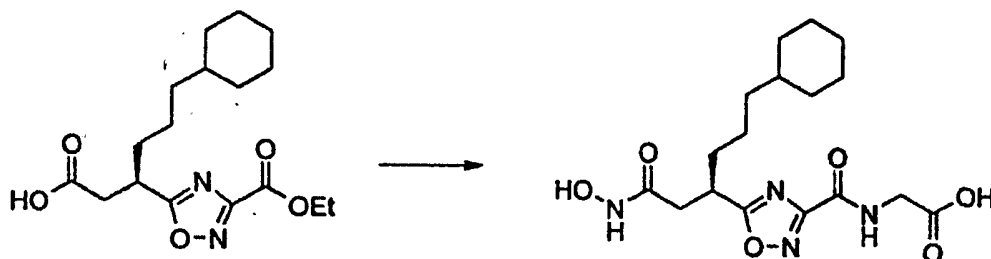
Т.т.: 128 - 130 °C.

MS : 416 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.50 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 7, 7Hz), 7.40 - 7.18 (2H, m), 4.74 (2H, d, J = 5Hz), 3.67 (1H, m), 2.83 - 2.50 (2H, m), 1.86 - 1.42 (7H, m), 1.40 - 0.97 (8H, m), 0.80 (2H, m).

Пример 11:

2-{{{(5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил]амино}оцетна киселина



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(етоксикарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 4) (527 mg, 1.56 mmol) в етанол (20 ml) бе обработен с триетиламин (508 mg, 5.02 mmol) и трет.-бутилов естер на глицин хидрохлорид (743 mg, 4.43 mmol), и полученият разтвор бе нагряван при 80 °C в азотна атмосфера 30 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разтворен в солна киселина (1M, 20 ml), след това екстрахиран с етилацетат (x2). Обединените органични слоеве бяха изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : етилацетат (1 : 1), после дихлорометан : метанол (19 : 1). Този остатък (430 mg, 1.02 mmol) бе разтворен в дихлорометан (10 ml), охладен до 0 °C и обработен последователно с N-метилморфолин (130 μ l, 1.20 mmol) и

изобутилхлороформиат (150 μ l, 1.20 mmol). Тази смес бе разбърквана при 0 °C в азотна атмосфера 1 h, след това обработена с O-(триметилсилил)хидроксиламин (160 μ l, 1.20 mmol). Сместа бе разбърквана 17 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Сместа бе разреждана с дихлорометан, промита с воден разтвор на лимонена киселина (10 % т/о), изсушена над безводен магнезиев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в дихлорометан (10 ml), обработен с трифлуорооцетна киселина (10 ml) и разтворът бе разбъркван 2.5 h при стайна температура. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен (x2). Остатъкът бе пречистен чрез HPLC^b до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (350 mg).

Т.т.: 141 - 142 °C.

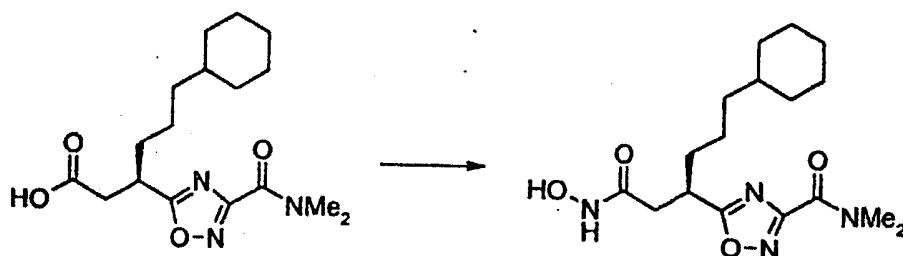
MS : 383 (MH⁺), 405 (MNa⁺).

Анализ: Намерено C, 50.80; H, 7.00; N, 13.90 %; C₁₇H₂₆N₄O₆·H₂O изисква C, 50.99; H, 7.05; N, 13.99 %

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 4.10 (2H, s), 3.63 (1H, m), 2.72 - 2.51 (2H, m), 1.85 - 1.60 (7H, m), 1.38 - 1.10 (8H, m), 0.86 (2H, m).

Пример 12:

5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(диметиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина (Получаване 11) (60 mg, 0.18 mmol) и N,N-диизопропилетиламин (30 μ l, 0.18 mmol) в N,N-диметилформаид (3 ml) бе обработен с O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурониев

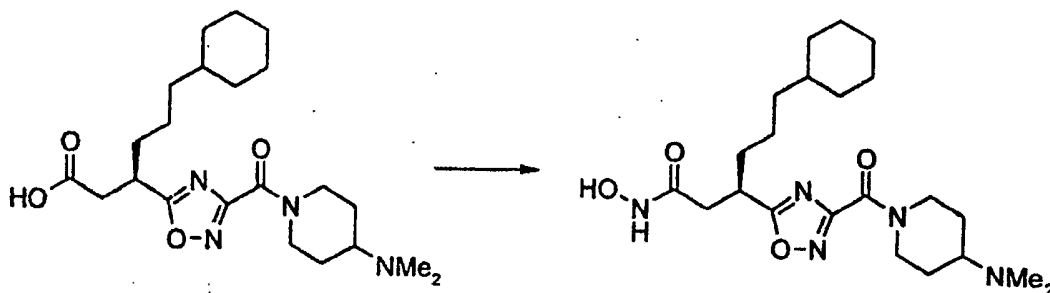
хексафлуорофосфат (100 mg, 0.27 mmol) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 1 h. После бе прибавен допълнителен N,N-диизопропилетиламин (90 μ l, 0.52 mmol), последван от хидроксиламин хидрохлорид (35 mg, 0.52 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура 18 h. Сместа бе разпределена между етилацетат и воден буфер с pH 7. Слоевете бяха сепарирани и водната фаза екстрахирана с етилацетат (x2). Обединените органични слоеве бяха промити последователно с воден разтвор на лимонена киселина (5 % т/о) и солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : етилацетат (90 : 10) последователно изменяща се до дихлорометан : етилацетат (50 : 50), после до дихлорометан : метанол (95 : 5). Остатъкът допълнително бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : метанол (99 : 1) последователно изменяща се до дихлорометан : метанол (95 : 5), при което бе получено съединението от заглавието като масло, което кристализира при стоене (35 mg).

MS : 353 (MH^+).

^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 10.50 (1H, br s), 8.81 (1H, br s), 3.48 (1H, m), 3.03 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.50 (2H, m), 1.76 - 1.52 (7H, m), 1.32 - 1.03 (8H, m), 0.80 (2H, m).

Пример 13:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-{[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-хидроксихексанамида



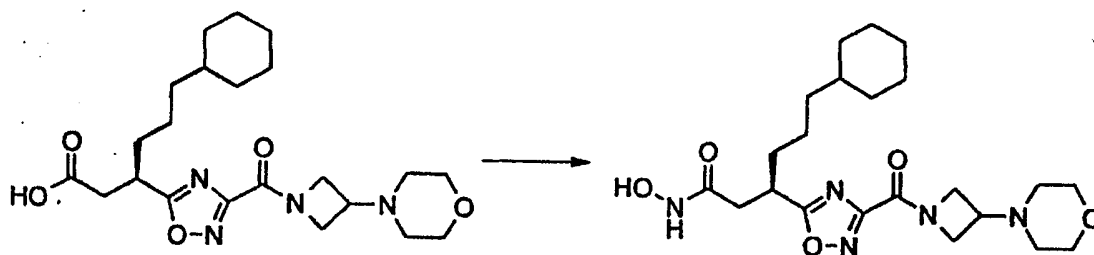
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-{[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина трифлуороацетат (Получаване 26) (702 mg, 1.31 mmol) и N-метилморфолин (159 μ l, 1.45 mmol) в N,N-диметилформамид (15 ml), бе охладен до 0 °C и след това обработен на капки с изобутилхлороформиат (188 μ l, 1.45 mmol). Полученият разтвор бе разбъркван при 0 °C в азотна атмосфера 45 min. После бе прибавен хидроксиламин хидрохлорид (274 mg, 3.94 mmol), последван от допълнителен N-метилморфолин (433 μ l, 3.94 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разтворен в наситен воден разтвор на натриев карбонат. pH на разтвора бе нагласено до 9 чрез прибавянето на капки на оцетна киселина и след това продуктът бе екстрахиран с етилацетат (x2). Обединените органични фази бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (90 : 10 : 1), после дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (80 : 20 : 2), като бе получено съединението от заглавието като масло (23 mg).

MS : 436 (MH⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 4.68 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.72 - 2.54 (3H, m), 2.36 (6H, s), 2.04 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.84 - 1.60 (7H, m), 1.50 (2H, m), 1.35 - 1.10 (8H, m), 0.88 (2H, m).

Пример 14:

(3R)-6-Циклохексил-N-хидрокси-3-(3-{[3-(4-морфолинил)-1-азетидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанамид



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[3-(4-морфолинил)-1-азетидинил]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина трифлуороацетат (Получаване 28) (1173 mg, 2.70 mmol) и N-метилморфолин (327 μ l, 2.97 mmol) в N,N-диметилформамид (25 ml) бе охладен до 0 °C, обработен на капки с изобутилхлороформиат (386 μ l, 2.97 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера при 0 °C за 45 min. После бе прибавен хидроксиламин хидрохлорид (564 mg, 8.11 mmol), последван от допълнителен N-метилморфолин (891 μ l, 8.11 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът разтворен в наситен воден разтвор на натриев карбонат. pH на разтвора бе нагласено до 9 чрез прибавянето на капки на оцетна киселина. Добавена бе вода (75 ml) и след това продуктът бе екстрахиран с етилацетат (x2). Обединените органични фази бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (90 : 10 : 1), после дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (80 : 20 : 2). Продуктът допълнително бе пречистен чрез HPLC до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (151 mg).

MS: 450 (MH^+).

Анализ: Намерено C, 56.19; H, 7.61; N, 14.81 %; $C_{22}H_{35}N_5O_5 \cdot H_2O$ изисква C, 56.51; H, 7.96; N, 14.98 %

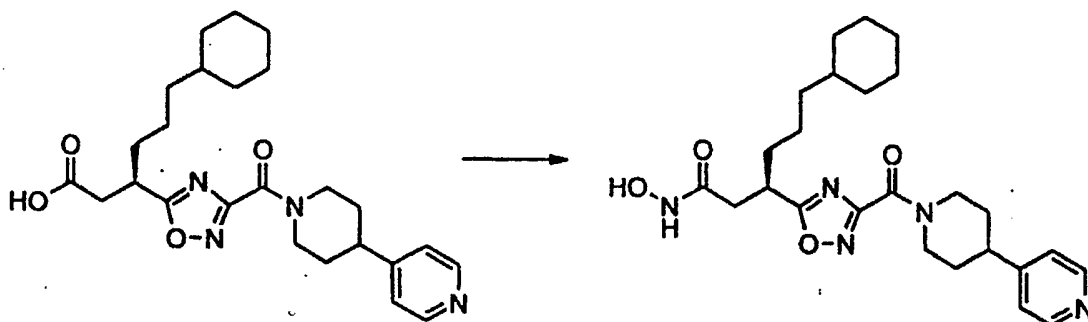
^1H -NMR (CD_3OD) δ : 4.63 (1H, m), 4.42 (1H, m), 4.44 (1H, m), 4.03 (1H,

m), 3.75 (4H, m), 3.41 (1H, m), 3.30 (1H, m), 2.72 - 2.53 (2H, m), 2.45 (4H, m), 1.83 - 1.56 (7H, m), 1.36 - 1.07 (8H, m), 0.87 (2H, m).

Т.т.: 52 - 63 °C

Пример 15:

(3R)-6-Циклохексил-N-хидрокси-3-(3-{[4-(4-пиридинил)-1-пиперидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанамида



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-{[4-(4-пиридинил)-1-пиперидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина (Получаване 32) (311 mg, 0.68 mmol) и N-метилморфолин (83 μ l, 0.75 mmol) в N,N-диметилформамид (15 ml) бе охладен до 0 °C, обработен на капки с изобутилхлороформиат (98 μ l, 0.75 mmol) и полученият разтвор бе разбъркван при 0 °C за 45 min. После бе прибавен хидроксиламин хидрохлорид (142 mg, 2.05 mmol), последван от допълнителен N-метилморфолин (226 μ l, 2.05 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът разпределен между етилацетат (50 ml) и вода (50 ml). Слоевете бяха сепарирани и водната фаза екстрахирана с етилацетат (x2). Обединените органични фази бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез HPLC до получаване на остатък, който бе разпределен между етилацетат и вода. Органичната фаза бе сепарирана, изсушена над безводен натриев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе стрит с

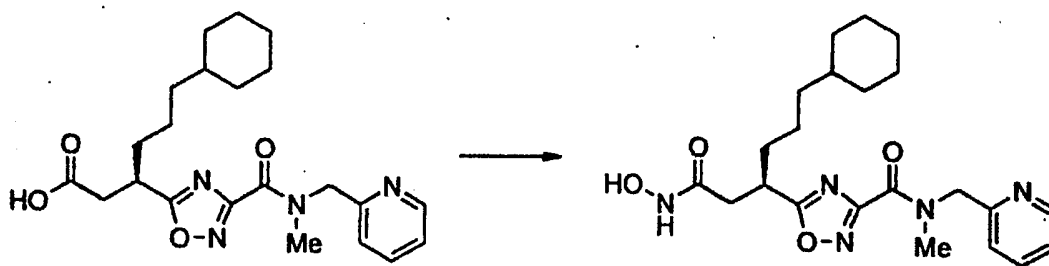
диетилов етер до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (94 mg).

MS: 470 (MH^+).

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 8.45 (2H, d, $J = 4$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 4$ Hz), 4.79 (1H, m), 4.00 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.00 (2H, m), 2.70 - 2.52 (2H, m), 2.06 - 1.85 (2H, m), 1.83 - 1.60 (9H, m), 1.39 - 1.12 (8H, m), 0.86 (2H, m).

Пример 16:

5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-N-метил-N-(2-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[метил(2-пиридинилметил)амино]-карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина (Получаване 36) (453 mg, 1.09 mmol) и N-метилморфолин (132 μ l, 1.20 mmol) в безводен тетра-хидрофуран (10 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутил-хлороформиат (155 μ l, 1.20 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 2 h. Добавен бе O-(триметилсилил)хидроксиламин (160 μ l, 1.31 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с наситен воден разтвор на амониев хлорид (10 ml) и разбърквана 1 h. Тази смес тогава бе разредена с вода и екстрахирана с етилацетат (x3). Обединените органични слоеве последователно бяха промити с вода и солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с етилацетат : изопропанол (95 : 5), после градиентна система от дихлорометан : метанол (90 : 10) до дихлорометан : метанол (80 : 20), до получаване на остатък (260 mg, 0.31 mmol), който бе

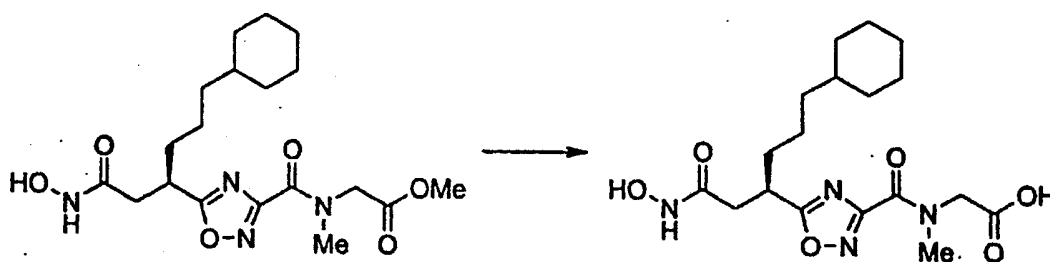
разтворен в метанол (5 ml) и обработен с калиев карбонат (138 mg, 1.00 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът разпределен между етил-ацетат и наситен воден разтвор на амониев хлорид. Слоевете бяха сепарирани и водният слой бе екстрахиран с етилацетат (x4). Обединените органични слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез HPLC^a до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (84 mg)

MS : 430 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) (смес от ротамери) δ : 8.55 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.42 - 7.20 (2H, m), 4.84 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.24 (1.2H, s), 3.18 (1.8H, s), 2.84 - 2.53 (2H, m), 1.86 - 1.45 (7H, m), 1.39 - 0.88 (8H, m), 0.80 (2H, m).

Пример 17 :

2-[[[5-[(1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил](метил)амино]оцетна киселина



Разтвор от метилов 2-[[[5-[(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил](метил)амино]ацетат (Получаване 40) (180 mg, 0.44 mmol) в 1,4-диоксан (4 ml), бе охладен до 0 °C и обработен с литиев хидроксид монохидрат (42 mg, 1 mmol). Сместа бе разбърквана 1 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена със солна киселина (2 M), разреждана с вода и екстрахирана с етилацетат (x2). Обединените органични слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане.

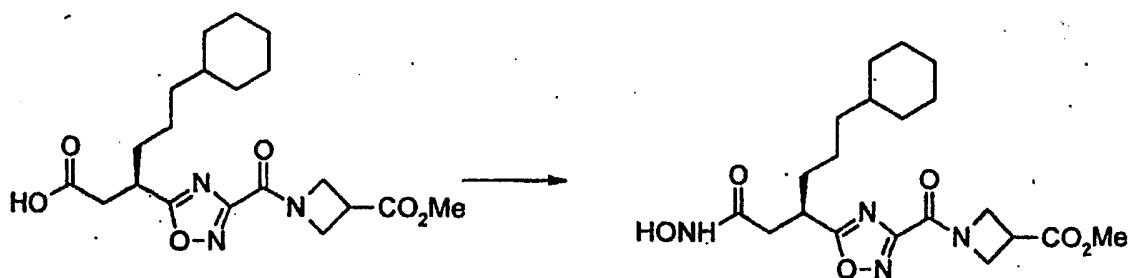
Остатъкът бе пречистен чрез HPLC^b до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна (95 mg).

MS : 397(MH⁺), 419 (MNa⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) (смес от ротамери) δ : 4.39 (1H, s), 4.27 (1H, s), 3.60 (1H, m), 3.23 (1.5H, s), 3.16 (1.5H, s), 2.73 - 2.50 (2H, m), 1.86 - 1.58 (7H, m), 1.39 - 1.08 (8H, m), 0.87 (2H, m).

Пример 18:

Метиллов 1-[(5-[(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]-бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил]-3-азетидинкарбоксилат



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[3-(метоксикарбонил)-1-азетидинил]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина (Получаване 43) (200 mg, 0.49 mmol) и N-метилморфолин (59 μ l, 0.54 mmol) в безводен дихлорометан (7 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (70 μ l, 0.54 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 1 h. Прибавен бе O-(триметилсилил)хидроксиламин (175 μ l, 1.47 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с воден разтвор на лимонена киселина (10 % т/о, 10 ml) и разбърквана 2 h. Тази смес тогава бе разреждана с вода и екстрахирана с етилацетат (x3). Обединените органични слоеве бяха промити с вода и солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез HPLC до получаване на съединението от заглавието като пяна (150 mg).

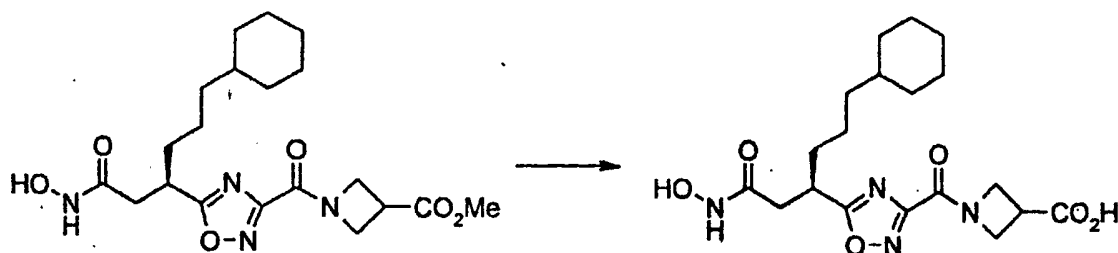
MS : 423 (MH⁺), 440 (MNH₄⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 4.80 - 4.62 (2H, m), 4.46 - 4.25 (2H, m), 3.77 (3H, s),

3.63 (2H, m), 2.75 - 2.50 (2H, m), 1.83 - 1.57 (7H, m), 1.39 - 1.08 (8H, m), 0.86 (2H, m).

Пример 19:

1-[(5-{(1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил]-3-азетидинкарбоксилна киселина



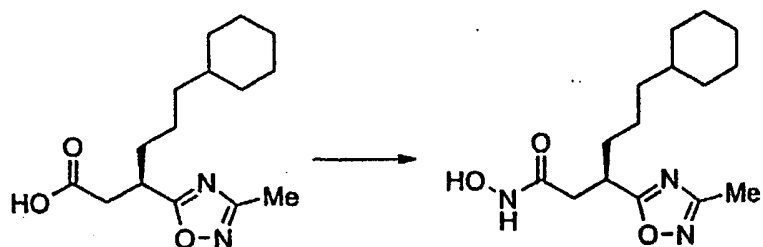
Разтвор от метилов 1-[(5-{(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил]-3-азетидинкарбоксилат (Пример 18) (130 mg, 0.31 mmol) в 1,4-диоксан (3 ml), бе охладен до 0 °C и обработен с литиев хидроксид монохидрат (25 mg, 0.60 mmol). Сместа бе разбърквана 1 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Прибавен бе допълнителен литиев хидроксид монохидрат (25 mg, 0.60 mmol) и сместа бе разбърквана 3 h. След това сместа бе обработена със солна киселина (2M), разреждана с вода и екстрахирана с етилацетат (x2). Обединените органични слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез HPLC^b до получаване на съединението от заглавието като пiana (110 mg).

MS : 409 (MH⁺), 431 (MNa⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: ppm – нуждае се от повтаряне 4.71 (2H, m), 4.35 (2H, m), 3.69 - 3.43 (2H, m), 2.86 - 2.56 (2H, m), 1.90 - 1.52 (7H, m), 1.40 - 0.99 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Пример 20:

(3R)-6-Циклохексил-N-хидрокси-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанамид



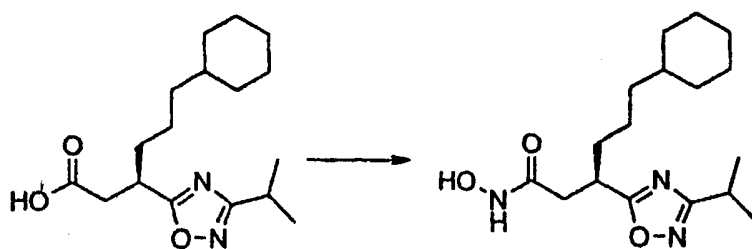
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина (Получаване 45) (170 mg, 0.61 mmol) в безводен тетраhydroфуран (2 ml), бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (98 mg, 0.61 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 20 min. После бе прибавен хидроксиламин хидрохлорид (42 mg, 0.61 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът разпределен между солна киселина (0.5 M) и етилацетат. Слоевете бяха сепарирани и органичната фаза бе промита с вода, изсушена над безводен натриев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол (98 : 2), като бе получено съединението от заглавието като масло (82 mg).

MS : 296 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.56 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.38 (3H, s), 1.88 - 1.42 (7H, m), 1.39 - 1.03 (8H, m), 0.83 (2H, m)

Пример 21:

(3R)-6-Циклохексил-N-хидрокси-3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанамида



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина (Получаване 47) (175 mg, 0.57 mmol) в безводен тетраhydroфуран (10 ml) бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (93 mg,

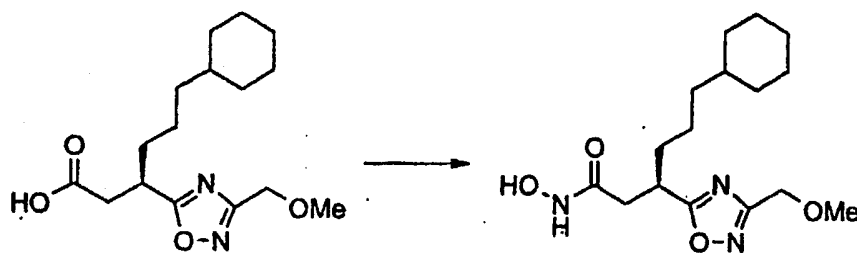
0.57 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 1 h. После бе прибавен хидроксиламин хидрохлорид (40 mg, 0.57 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h. Сместа бе филтрувана и разтворителят бе отстранен от филтрата под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (95 : 5 : 0.5), при което бе получено съединението от заглавието като масло (44 mg).

MS : 324 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.54 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.75 - 2.48 (2H, m), 1.88 - 1.58 (7H, m), 1.39 - 1.05 (14H, m), 0.83 (2H, m)

Пример 22:

(3R)-6-Циклохексил-N-хидрокси-3-[3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанамида



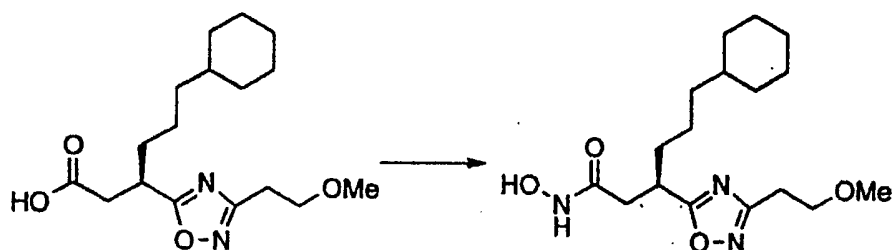
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 49) (250 mg, 0.81 mmol) в безводен тетраhydroфуран (10 ml), бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (130 mg, 0.81 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 2 h. После бе прибавен хидроксиламин хидрохлорид (56 mg, 0.81 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (95 : 5 : 0.5), до получаване на съединението от заглавието като масло (75 mg).

MS : 326 (MH^+), 348 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.57 (2H, s), 3.62 (1H, m), 3.46 (3H, s), 2.80 - 2.52 (2H, m), 1.88 - 1.42 (7H, m), 1.39 - 1.03 (8H, m), 0.83 (2H, m)

Пример 23:

(3R)-6-Циклохексил-N-хидрокси-3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанамид



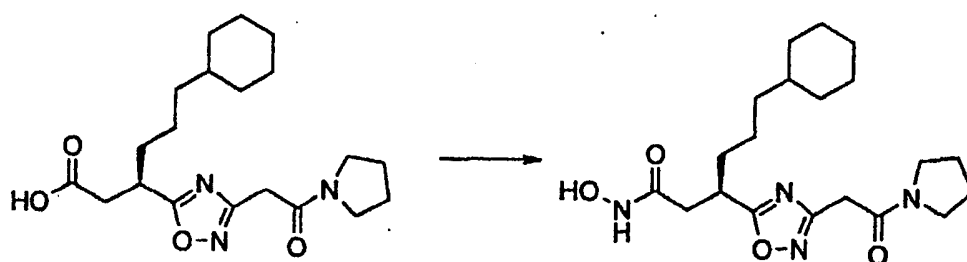
Разтвор от ((3R)-6-циклохексил-3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 51) (245 mg, 0.76 mmol) в безводен тетраhydroфуран (10 ml) бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (123 mg, 0.76 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 1 h. После бе прибавен хидроксиламин хидрохлорид (53 mg, 0.76 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (95 : 5 : 0.5). Остатъкът бе разтворен в етилацетат, промит със солна киселина (1M), изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят бе отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като масло (100 mg).

MS : 340 (MH^+), 362 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.77 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2.80 - 2.52 (2H, m), 1.88 - 1.52 (7H, m), 1.39 - 1.05 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Пример 24:

(3R)-6-Циклохексил-N-хидрокси-3-{3-[2-оксо-2-(1-пирролидинил)етил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанамид

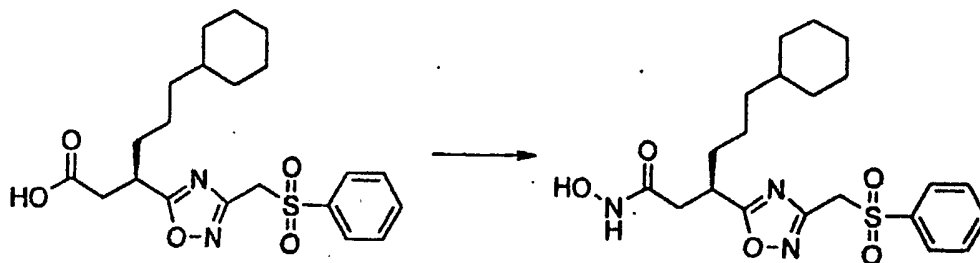


Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-{3-[2-оксо-2-(1-пиролидинил)етил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина (Получаване 53) (200 mg, 0.53 mmol) в безводен тетраhydroфуран (10 ml), бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (86 mg, 0.53 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 2 h. После бе прибавен хидроксиламин хидрохлорид (37 mg, 0.53 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (90 : 10 : 1), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (50 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (2H, m), 3.67 - 3.40 (5H, m), 2.80 - 2.52 (2H, m), 2.13 - 0.98 (19H, m), 0.83 (2H, m).

Пример 25:

(3R)-6-Циклохексил-N-хидрокси-3-{3-[(фенилсулфонил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанамида



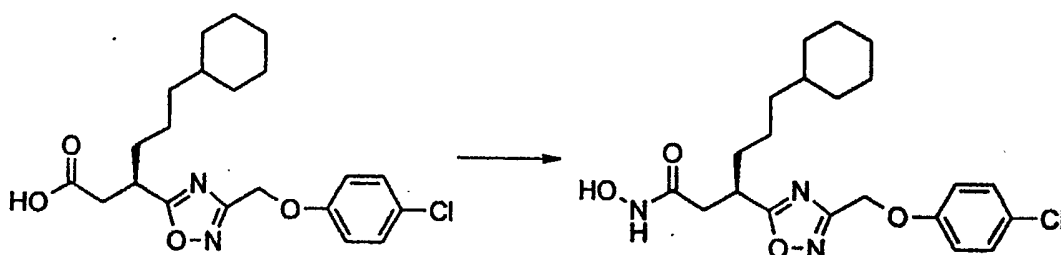
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(фенилсулфонил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина (Получаване 55) (60 mg, 0.14 mmol) в безводен тетраhydroфуран (4 ml) бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (25 mg, 0.15 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 2 h. После бе прибавен хидроксиламин хидрохлорид (10 mg, 0.14 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (95 : 5 : 0.5), като бе получено съединението от заглавието като масло (15 mg).

MS : 436 (MH^+), 453 (MNH_4^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.93 (1H, br s), 8.01 - 7.40 (5H, m), 4.53 (2H, s), 3.60 (1H, m), 2.85 - 2.52 (2H, m), 1.84 - 1.43 (7H, m), 1.39 - 1.00 (8H, m), 0.85 (2H, m).

Пример 26:

(3R)-3-{3-[(4-Хлорофенокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-цикло-
хексил-N-хидроксихексанамида

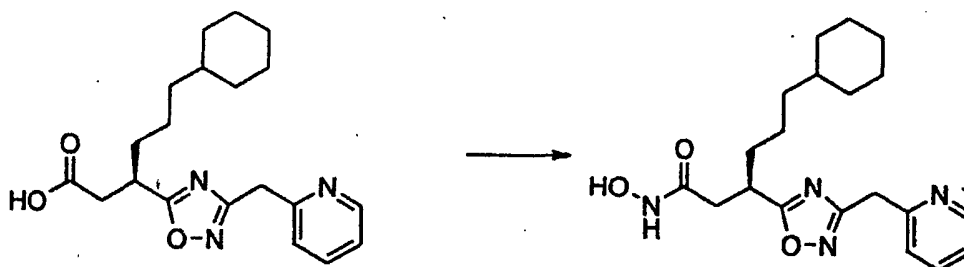


Разтвор от (3R)-3-{3-[(4-хлорофенокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-циклохексилхексанова киселина (Получаване 57) (180 mg, 0.44 mmol) в безводен тетраhydroфуран (10 ml), бе обработен с 1,1'-карбонил-диимидазол (71 mg, 0.44 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 2 h. После бе прибавен хидроксиламин хидрохлорид (30 mg, 0.44 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разпределен между етилацетат и вода. Слоевете бяха сепарирани и органичната фаза бе промита със солев разтвор, изсушена над безводен магнезиев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (95 : 5 : 0.5), като бе получено съединението от заглавието като стъкловидно вещество (53 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.24 (2H, m), 6.94 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 5.13 (2H, s), 3.70 - 3.44 (1H, m), 3.00 - 2.50 (2H, m), 1.85 - 1.53 (7H, m), 1.37 - 1.02 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Пример 27:

(3R)-6-Циклохексил-N-хидрокси-3-[3-(2-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанамид



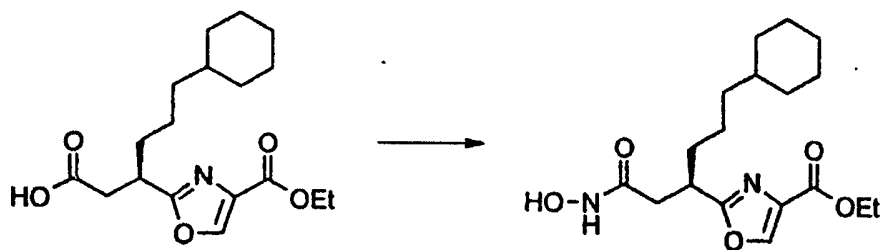
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(2-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина трифлуороацетат (Получаване 59) (214 mg, 0.45 mmol) в безводен тетраhydroфуран (5 ml), бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (194 mg, 1.20 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 2 h. После бе прибавен хидроксиламин хидрохлорид (83 mg, 1.20 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разпределен между етилацетат и вода. Слоевете бяха сепарирани и органичната фаза бе промита с вода, после солев разтвор, изсушена над безводен магнезиев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (95 : 5 : 0.5), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (120 mg).

MS : 373 (MH^+), 395 (MNa^+).

^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 8.79 (1H, br s), 8.45 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7.74 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.38 - 7.20 (2H, m), 4.20 (2H, s), 3.40 (1H, m), 2.48 - 2.31 (2H, m), 1.89 - 1.43 (7H, m), 1.29 - 0.95 (8H, m), 0.76 (2H, m).

Пример 28:

Етилов 2-{(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-1,3-оксазол-4-карбоксилат



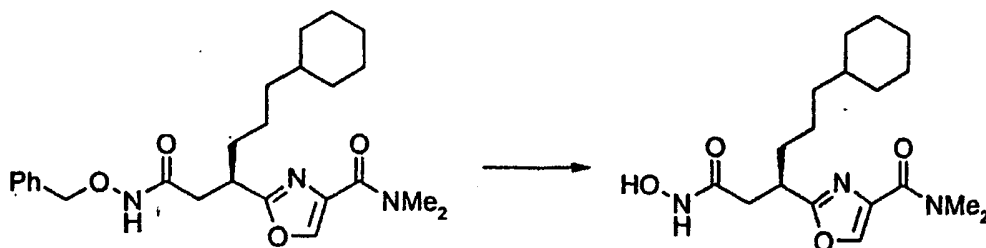
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[4-(етоксикарбонил)-1,3-оксазол-2-ил]хексанова киселина (Получаване 63) (130 mg, 0.39 mmol) и N,N-диизопропилетиламин (67 μ l, 0.39 mmol) в N,N-диметилформаид (6 ml), бе обработен с O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриониев хексафлуорофосфат (220 mg, 0.58 mmol) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 45 min. После бе прибавен допълнителен N,N-диизопропилетиламин (270 μ l, 1.54 mmol), последван от хидроксиламин хидрохлорид (80 mg, 1.16 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът разпределен между етилацетат и воден буфер с pH 7. Органичният слой бе сепариран, промит последователно с вода и солев разтвор, изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : метанол (99 : 1) последователно изменяща се до дихлорометан : метанол (98 : 2), като бе получено съединението от заглавието (20 mg).

MS : 353 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.14 (1H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3.50 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.57 (1H, m), 1.88 - 1.52 (7H, m), 1.37 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.32 - 1.02 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Пример 29:

2-{(1R-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-N,N-диметил-1,3-оксазол-4-карбоксамид



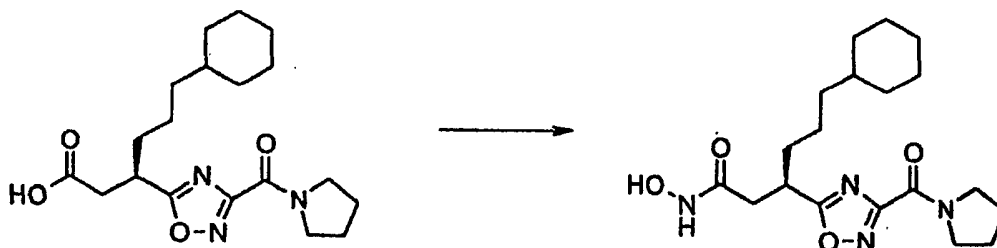
Разтвор от 2-((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-N,N-диметил-1,3-оксазол-4-карбоксамид (Получаване 66) (100 mg, 0.23 mmol) в етанол (5 ml) бе обработен с 5 % паладий върху бариев сулфат (50 mg), подложен на водородно налягане до 1 atm в херметичен съд и сместа бе разбърквана при стайна температура 2 h. Разтворът бе филтруван през Arbocel® и разтворителят отстранен от филтратата под намалено налягане. Остатъкът бе дестилиран азеотропно от дихлорометан (х3), после дихлорометан : етер (1 ml : 4 ml), като бе получено съединението от заглавието като пяна (75 mg).

MS : 351 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (1H, s), 3.52 (1H, m), 3.38 - 2.94 (6H, br d), 2.73 - 2.45 (2H, m), 1.85 - 1.47 (7H, m), 1.41 - 0.98 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Пример 30:

(3R)-6-Циклохексил-N-хидрокси-3-[3-(1-пиридинилкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанамида



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(1-пиридинилкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанамида (Получаване 13) (288 mg, 0.79 mmol) и N,N-диизопропилетиламин (138 μl , 0.79 mmol) в N,N-диметилформамид (6 ml), бе обработен с O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуринов хексафлуорофосфат (452 mg, 1.19 mmol) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 1 h. После бе

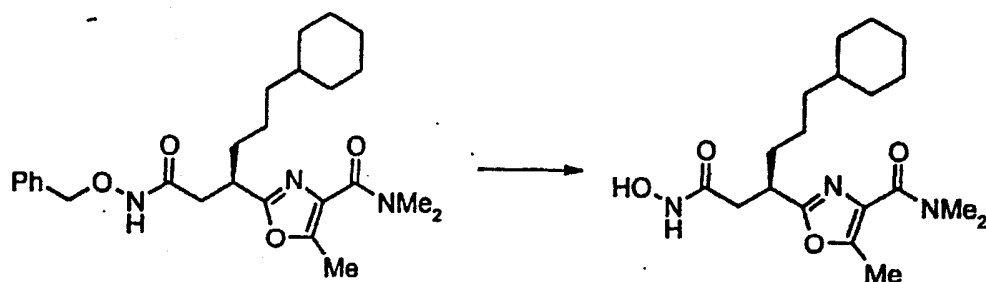
прибавен допълнителен N,N-диизопропилетиламин (552 μ l, 3.16 mmol), последван от хидроксиламин хидрохлорид (165 mg, 2.38 mmol) и сместа бе разбърквана при стайна температура 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът разпределен между етилацетат и воден буфер с pH 7. Органичният слой бе сепариран, промит последователно с вода и солев разтвор, изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол (98 : 2), до получаване на съединението от заглавието като пяна (126 mg).

MS : 379 (MH^+), 396 (MNH_4^+).

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 3.75 (2H, m), 3.60 (3H, m), 2.66 (1H, dd, $J = 13, 8$ Hz), 2.57 (1H, dd, $J = 13, 3$ Hz), 1.98 (4H, m), 1.86 - 1.58 (7H, m), 1.40 - 1.07 (8H, m), 0.87 (2H, m).

Пример 31:

2-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-N,N,5-триметил-1,3-оксазол-4-карбоксамид



Разтвор от 2-((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-N,N,5-триметил-1,3-оксазол-4-карбоксамид (Получаване 73) (105 mg, 0.23 mmol) в етанол (5 ml), бе обработен с 5 % паладий върху бариев сулфат (45 mg) и амониев формиат (73 mg, 1.15 mmol) и сместа бе нагрявана 17 h при 45 °C. Прибавени бяха допълнително паладий върху бариев сулфат (30 mg) и амониев формиат (60 mg, mmol) и нагряването бе продължено още 2 h. Разтворът бе филтруван през Argocel® и разтворителят отстранен от филтрата под намалено налягане. Остатъкът

бе дестилиран азеотропно от дихлорометан (х3), после пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (98 : 2 : 0.2 до 90 : 10 : 1), до получаване на съединението от заглавието като пена (25 mg).

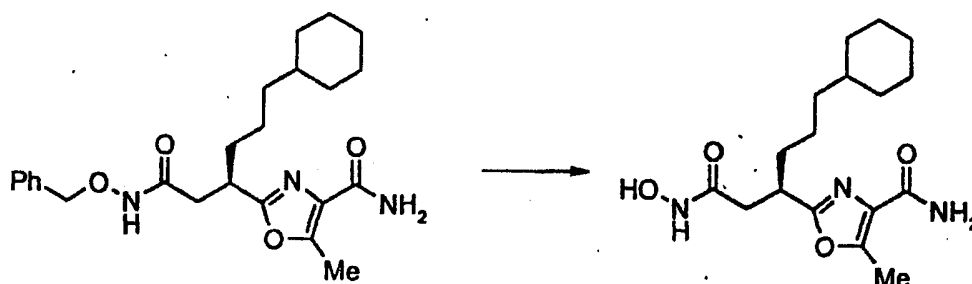
MS : 366 (MH⁺), 388 (MNa⁺).

Анализ: Намерено C, 61.77; H, 8.62; N, 11.22 %; C₁₉H₃₁N₃O₄·0.1H₂O изисква C, 62.14; H, 8.56; N, 11.44 %

¹H-NMR (CD₃) δ: 10.37 (1H, br s), 8.66 (1H, br s), 3.25 (1H, m), 3.14 (3H, br s), 2.91 (3H, br s), 2.43 - 2.21 (5H, m), 1.66 - 1.50 (7H, m), 1.24 - 1.00 (8H, m), 0.79 (2H, m).

Пример 32:

2-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид



Разтвор от 2-((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид (Получаване 74) (133 mg, 0.31 mmol) в етанол (6 ml), бе обработен с 5 % паладий върху бариев сулфат (80 mg) и амониев формиат (196 mg, 3.10 mmol), и сместа бе нагрявана 2.5 h при 45 °C. Разтворът бе филтруван през Arbocel[®] и разтворителят отстранен от филтрата под намалено налягане. Остатъкът бе дестилиран азеотропно от дихлорометан (х3), после пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (98 : 2 : 0.2 до 90 : 10 : 1), до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (56 mg).

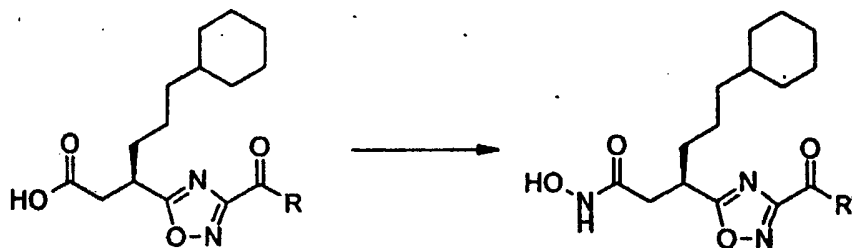
MS : 338 (MH⁺), 360 (MNa⁺).

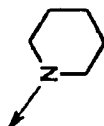
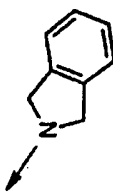
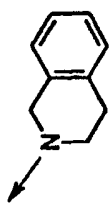
Анализ: Намерено C, 61.77; H, 8.62; N, 11.22 %; C₁₉H₃₁N₃O₄·0.1H₂O

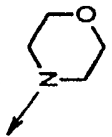
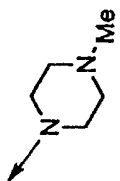
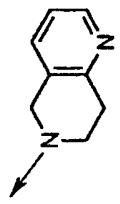
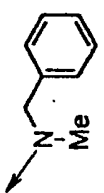
изисква C, 62.14; H, 8.56; N, 11.44 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.12 (2H, br s), 3.52 (1H, m), 2.56 - 2.21 (2H, m), 1.67 - 1.49 (7H, m), 1.23 - 1.00 (8H, m), 0.79 (2H, m).

Други съединения получени по същия общ метод, като се използват подходящи изходни вещества (виж секцията за Получаванията по-нататък), са изброени в Таблица 1 по-долу.

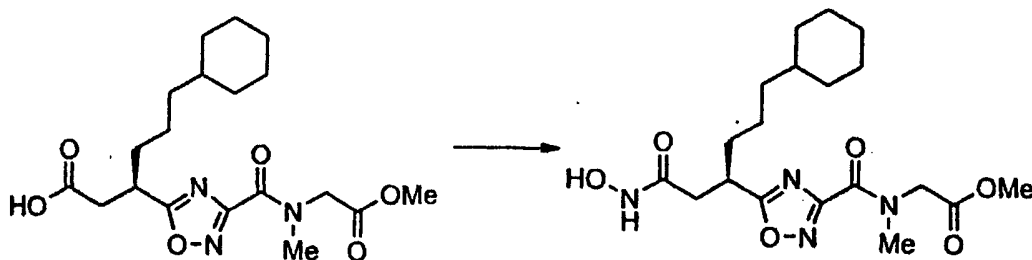


Пример	R'	Елементен анализ	LRMS	^1H , δ
33	NHCH_2Ph	Намерено C, 62.93; H, 7.37; N, 13.29 %; $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ изиска C, 63.06, H, 7.34; N, 13.37 %	415 (MH^+) 432 (MNH_4^+)	(CD_3OD): 7.40 - 7.21 (5H, m), 4.57 (2H, s), 3.60 (1H, m), 2.72 - 2.53 (2H, m), 1.86 - 1.59 (7H, m), 1.40 - 1.10 (8H, m), 0.86 (2H, m)
34			393 (MH^+) 410 (MNH_4^+)	(CD_3OD): 3.73 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.47 (2H, m), 2.73 - 2.50 (2H, m), 1.91 - 1.53 (13H, m), 1.43 - 1.05 (8H, m), 0.86 (2H, m)
35			428 ($\text{M}2\text{H}^+$)	(CD_3OD): 7.42 - 7.27 (4H, m), 5.20 (2H, s), 4.98 (2H, s), 3.64 (1H, m), 2.70 (1H, dd, J = 13.8 Hz), 2.50 (1H, dd, J = 13.4 Hz), 1.89 - 1.58 (7H, m), 1.40 - 1.10 (8H, m), 0.88 (2H, m)
36		Намерено C, 64.53; H, 7.43; N, 12.58 %; $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ изиска C, 64.77, H, 7.36; N, 12.59 %	441 (MH^+), 463 (MNa^+)	(CD_3OD): (смес от ротамери) 7.32 - 7.04 (4H, m), 4.83 (1.2H, s), 4.73 (0.8H, s), 4.00 (0.8H, m), 3.83 (1.2H, m), 3.64 (1H, m), 3.00 (2H, m), 2.77 - 2.54 (2H, m), 1.90 - 1.53 (7H, m), 1.44 - 1.02 (8H, m), 0.88 (2H, m)

37			395 (MH ⁺), 412 (MNH ₄ ⁺)	(CD ₃ OD): 3.75 (4H, m), 3.71 - 3.53 (5H, m), 2.62 (2H, m), 1.87 - 1.58 (7H, m), 1.40 - 1.06 (8H, m), 0.86 (2H, m)
38			408 (MH ⁺)	(CD ₃ OD): 3.80 (2H, m), 2.60 (3H, m), 2.72 - 2.43 (6H, m), 2.33 (3H, s), 1.82 - 1.58 (7H, m), 1.40 - 1.09 (8H, m), 0.87 (2H, m)
39			442 (MH ⁺)	(CD ₃ OD): (смес от ротамери[1:2]) 8.39 (1H, m), 7.73 (0.67H, d, J = 7 Hz), 7.62 (0.33H, d, J = 7 Hz), 7.32 (1H, m), 4.94 (1.34H, m), 4.85 (0.66H, m), 4.12 (0.66H, t, J = 4 Hz), 3.95 (1.34H, t, J = 4 Hz), 3.63 (1H, m), 3.10 (2H, t, J = 4 Hz), 2.75 - 2.54
40			429 (MH ⁺)	(CD ₃ OD) (смес от ротамери[1:1]) 7.40 - 7.23 (5H, m), 4.80 (1H, s), 4.64 (1H, s), 3.62 (1H, m), 3.03 (1.5H, s), 2.99 (1.5H, s), 2.72 - 2.51 (2H, m), 1.86 - 1.55 (7H, m), 1.38 - 1.03 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Пример 41 / Получаване 40:

Метил 2-[[[(5-{(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]-бутил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил](метил)амино]ацетат



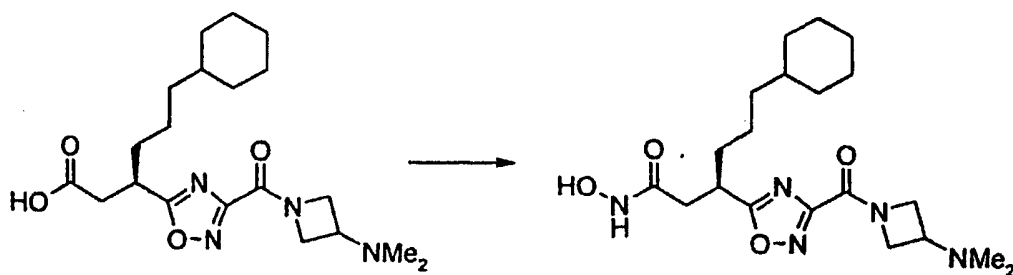
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[2-(метокси-2-оксоетил)(метил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина (Получаване 39) (273 mg, 0.70 mmol) и N-метилморфолин (85 μ l, 0.77 mmol) в безводен дихлорометан (10 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлорформиат (100 μ l, 0.77 mmol) и получената смес бе разбърквана в азотна атмосфера 30 min. След това бе прибавен O-(триметилсилил)-хидроксиламин (250 μ l, 2.10 mmol) и сместа бе разбърквана в азотна атмосфера 1 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. После сместа бе угасена с метанол (10 ml) и разбърквана 10 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът разпределен между етилацетат и вода. Слоевете бяха сепарирани и органичният слой последователно бе промит с вода и солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез HPLC^a до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (187 mg).

MS : 411 (MH⁺), 433 (MNa⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : (смес от ротамери) 4.50 - 4.21 (2H, m), 3.84 - 3.60 (4H, m), 3.32 (1.8H, s), 3.21 (1.2H, s), 2.81 - 2.56 (2H, m), 1.90 - 1.50 (7H, m), 1.40 - 1.03 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Пример 42:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-[[3-(диметиламино)-1-азетидинил]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-хидроксихексанамид



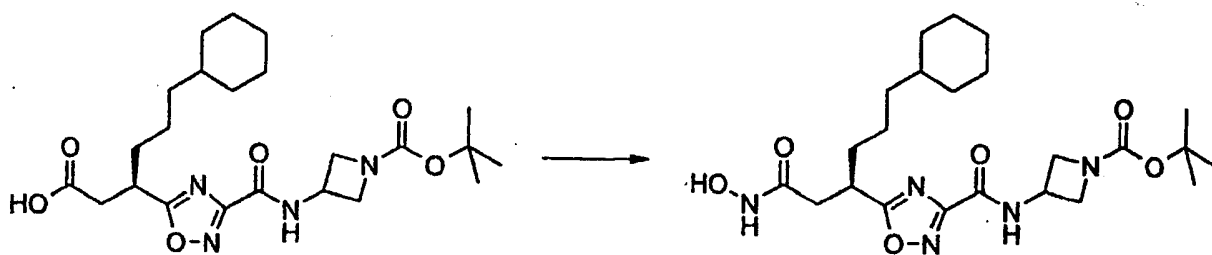
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-{[3-(диметиламино)-1-азетидинил]-карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина (Получаване 76) (200 mg, 0.51 mmol) и N-метилморфолин (112 μ l, 1.00 mmol) в безводен тетраhydroфуран (15 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (79 μ l, 0.69 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 2 h. Добавен бе O-(триметилсилил)хидроксиламин (85 μ l, 0.61 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол и разбърквана при стайна температура 2 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат (100 ml) и промит с вода (2 x 25 ml) и солев разтвор (25 ml), изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като пена (180 mg).

MS : 408 (MH^+).

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 4.60 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.22 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.24 (1H, m), 2.64 (1H, dd), 2.57 (1H, dd), 2.20 (6H, s), 1.58 - 1.80 (6H, m), 1.08 - 1.36 (7H, m), 0.85 (2H, m).

Пример 43:

трет.-Бутилов 3-{{{5-{{(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксо-етил]бутил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил]амино}-1-азетидинкарбоксилат



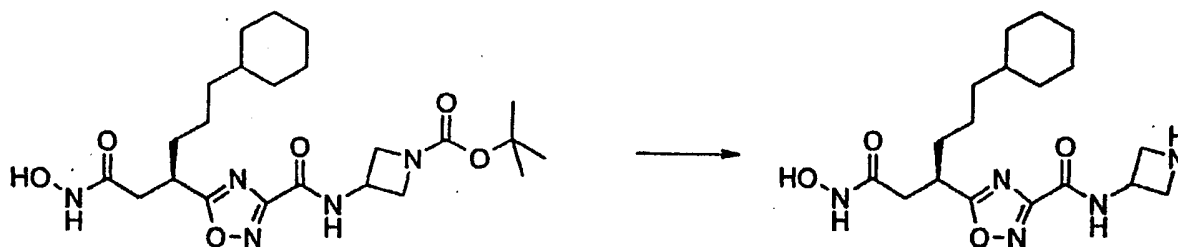
Разтвор от (3R)-3-[3-({[1-(трет.-бутоксикарбонил)-3-азетидинил]амино}-карбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-циклохексилхексанова киселина (Получаване 79) (350 mg, 0.75 mmol) и N-метилморфолин (163 μ l, 1.48 mmol) в безводен тетраhydroфуран (15 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (116 μ l, 0.89 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 2 h. Добавен бе O-(триметилсилил)хидроксиламин (272 μ l, 2.22 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол и разбърквана при стайна температура 2 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат (100 ml) и промит с вода (2 x 25 ml) и солев разтвор (25 ml), изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен при намалено налягане. Твърдото вещество бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 98.75 : 1.25 : 0.13 (дихлорометан : метанол : амоняк) последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан : метанол : амоняк), при което бе получено съединението от заглавието като стъкловидно вещество.

MS : 497 (MNH_4^+).

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 4.23 (2H, t), 3.98 (2H, t), 3.59 (1H, m), 2.64 (1H, dd), 2.57 (1H, dd), 1.58 - 1.83 (7H, m), 1.41 (9H, s), 1.08 - 1.37 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Пример 44:

N-(3-Азетидинил)-5-{{(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксо-етил]бутил}-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Разтвор от трет.-бутилов 3-{{[(5-{{(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил]амино}-1-азети-

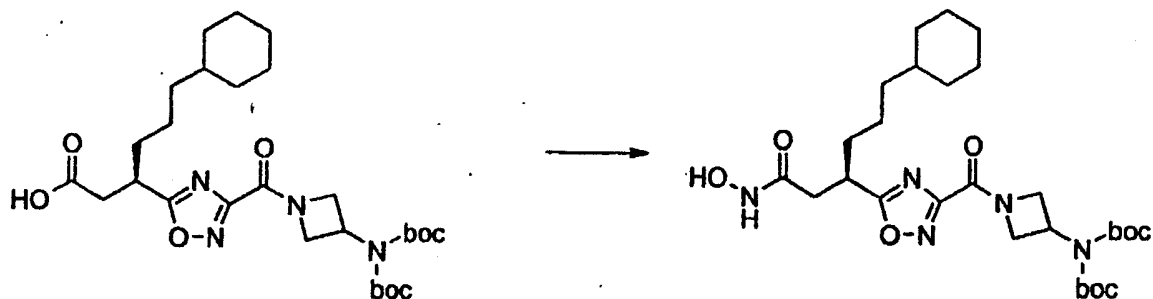
динкарбоксилат (Пример 43) (160 mg, 0.33 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе охладен до 0 °C и обработен с трифлуорооцетна киселина (7 ml) и получената смес бе разбърквана при 0 °C в азотна атмосфера 45 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от дихлорометан (x2). Остатъкът бе стрит с диетилов етер, филтруван и изсушен до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (123 mg):

MS : 380 (MH⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 4.83 (1H, m), 4.30 (4H, d), 3.58 (1H, m), 2.50 - 2.70 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.62 (5H, m), 1.08 - 1.39 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Пример 45:

Ди(трет.-бутилов) 1-[(5-[(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил]-3-азетидинилимидо-дикарбонат



Разтвор от (3R)-3-[3-[(3-[бис(трет.-бутоксикарбонил)амино]-1-азетидинил)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-циклохексилхексанова киселина (Получаване 80) (430 mg, 0.76 mmol) и N-метилморфолин (167 μ l, 1.52 mmol) в безводен тетраhydroфуран (20 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (120 μ l, 0.93 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 2 h. Добавен бе O-(триметилсилил)хидроксиламин (280 μ l, 2.29 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол и разбърквана при стайна температура 2 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат

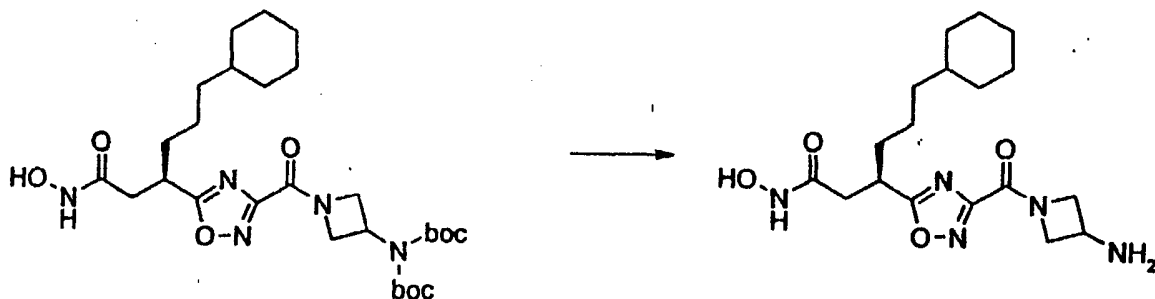
(100 ml) и промит с вода (2 x 25 ml) и солев разтвор (25 ml), изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Твърдото вещество бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 98.75 : 1.25 : 0.13 (дихлорометан : метанол : амоняк) последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан : метанол : амоняк), при което бе получено съединението от заглавието като лепкава пяна.

MS : 578 (M-H⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 4.88 (1H, m), 4.62 (1H, m), 4.40 (1H, t), 4.24 (1H, m), 3.60 (1H, m), 2.65 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 1.58 - 1.80 (6H, m), 1.50 (18H, s), 1.08 - 1.35 (9H, m), 0.83 (2H, m).

Пример 46:

(3R)-3-{3-[(3-Амино-1-азетидинил)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-циклохексил-N-хидроксихексанамид



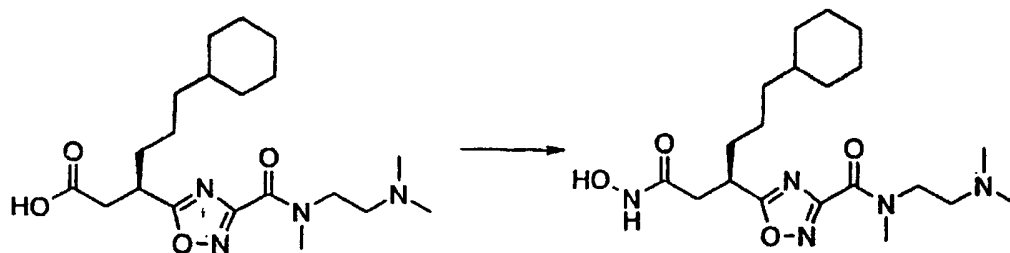
Разтвор от ди(трет.-бутилов) 1-[(5-{(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидрокси-амино)-2-оксоетил]бутил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил]-3-азетидинил-имидодикарбонат (Пример 45) (250 mg, 0.43 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе охладен до 0 °C и обработен с трифлуороцетна киселина (7 ml) и получената смес бе разбърквана при 0 °C в азотна атмосфера 45 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от дихлорометан (x2). Остатъкът бе стрит с диетилов етер, филтруван и изсушен до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество.

MS : 380 (MH⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.90 (1H, m), 4.53 (2H, m), 4.19 (2H, m), 3.58 (1H, m), 2.58 - 2.65 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.66 (5H, m), 1.06 - 1.38 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Пример 47:

5-{(1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-N-[2-(диметиламино)етил]-N-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[[2-(диметиламино)етил](метил)-амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина (Получаване 82) (450 mg, 0.72 mmol) и N-метилморфолин (284 μl , 2.53 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (112 μl , 0.87 mmol) и разбъркван в атмосфера от аргон 1 h. Добавен бе O-(триметилил)хидроксиламин (355 μl , 2.90 mmol) и сместа бе разбърквана 3.5 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол (2.5 ml) и разбърквана при стайна температура 20 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат (100 ml) и промит с вода (20 ml), изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Твърдото вещество бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 97 : 3 : 0.3 (дихлорометан : метанол : амоняк) последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан : метанол : амоняк), при което бе получено съединението от заглавието като смола (123 mg).

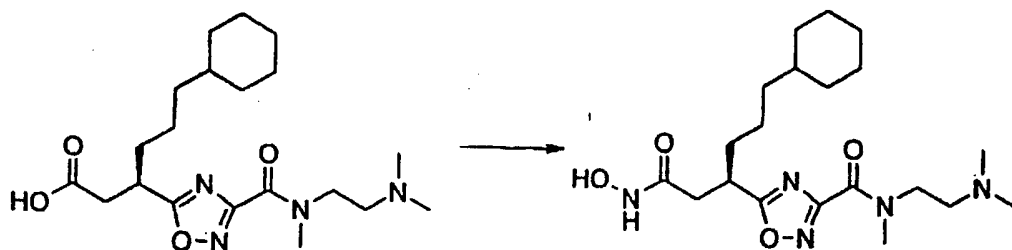
MS : 410 (MH^+).

Анализ: Намерено, C, 57.02; H, 8.50; N, 16.43 %; $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O} \cdot 0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$; изисква C, 58.35; H, 8.72; N, 16.14 %

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.90 (1H, m), 4.53 (2H, m), 4.19 (2H, m), 3.58 (1H, m), 2.58 - 2.65 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.66 (5H, m), 1.06 - 1.38 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Пример 47:

5-{(1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-N-[2-(диметиламино)етил]-N-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[[2-(диметиламино)етил](метил)-амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина (Получаване 82) (450 mg, 0.72 mmol) и N-метилморфолин (284 μl , 2.53 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (112 μl , 0.87 mmol) и разбъркван в атмосфера от аргон 1 h. Добавен бе O-(триметилсилил)хидроксиламин (355 μl , 2.90 mmol) и сместа бе разбърквана 3.5 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол (2.5 ml) и разбърквана при стайна температура 20 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат (100 ml) и промит с вода (20 ml), изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Твърдото вещество бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 97 : 3 : 0.3 (дихлорометан : метанол : амоняк) последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан : метанол : амоняк), при което бе получено съединението от заглавието като смола (123 mg).

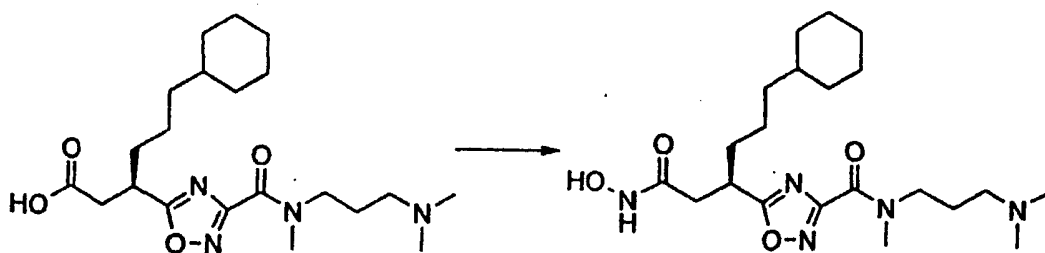
MS : 410 (MH^+).

Анализ: Намерено, C, 57.02; H, 8.50; N, 16.43 %; $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O} \cdot 0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$; изисква C, 58.35; H, 8.72; N, 16.14 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.36 - 3.76 (3H, br d), 3.11 (3H, s), 2.45 - 2.74 (3H, m), 2.30 (1H, s), 2.25 - 2.35 (7H, m), 1.60 - 1.85 (7H, m), 1.05 - 1.40 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Пример 48:

5-{(1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-N-[3-(диметиламино)пропил]-N-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксаимид



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-{[[3-(диметиламино)пропил]-(метил)амино]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина (Получаване 84) (566 mg, 0.88 mmol) и N-метилморфолин (390 μl , 3.52 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе охладен до 0 $^{\circ}\text{C}$, обработен с изобутилхлорформиат (340 μl , 2.64 mmol) и разбъркван в атмосфера от аргон 1 h. Прибавен бе O-(триметилсилил)хидроксиламин (540 μl , 4.40 mmol) и сместа бе разбърквана 4.5 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол (2.5 ml) и разбърквана при стайна температура 20 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат (100 ml) и промит с вода (20 ml), изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Твърдото вещество бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 97 : 3 : 0.3 (дихлорометан : метанол : амоняк) последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан : метанол : амоняк) като бе получено съединението от заглавието (150 mg).

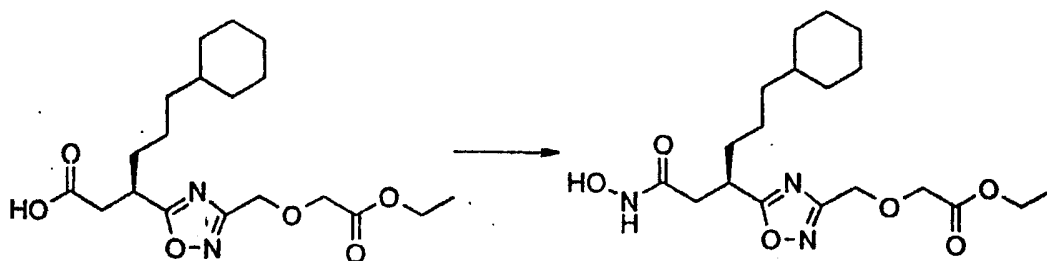
MS : 424 (MH^+).

Анализ: Намерено, C, 58.30; H, 8.64; N, 15.33 %; $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O} \cdot 0.08\text{CH}_2\text{Cl}_2$ изисква C, 57.14; H, 8.50; N, 16.57 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.68 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.18 (3H, s), 2.28 - 2.40 (3H, m), 2.23 (6H, s), 1.58 - 1.88 (9H, m), 1.08 - 1.40 (8H, m), 0.88 (2H, m).

Пример 49:

Етилов [(5-((1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]-бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]ацетат



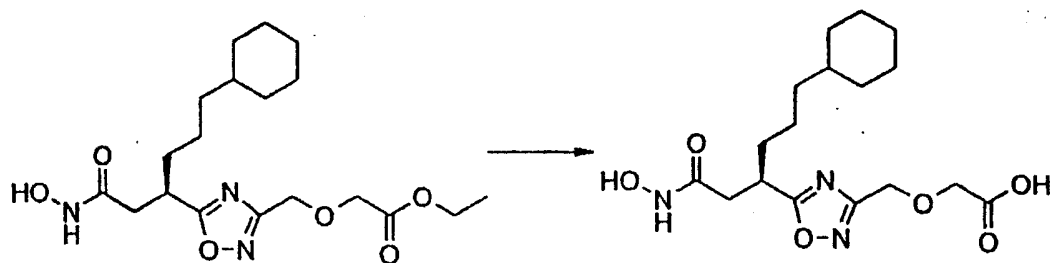
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(2-етокси-2-оксоетокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина (Получаване 87) (330 mg, 0.86 mmol) и N-метилморфолин (160 μl , 1.46 mmol) в безводен тетраhydroфуран (14 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (120 μl , 0.93 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 2.5 h. Добавен бе O-(триметилсилил)хидроксиламин (350 μl , 2.86 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол и разбърквана при стайна температура 1 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с вода и солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 98 : 2 (дихлорометан : метанол) последователно изменяща се до 90 : 10 (дихлорометан : метанол), при което бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (272 mg).

MS : 420 (MNa^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.70 (2H, s), 4.20 (4H, m), 3.54 (1H, m), 2.61 (1H, dd), 2.50 (1H, dd), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.10 - 1.30 (11H, m), 0.82 (2H, m).

Пример 50:

[(5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]оцетна киселина



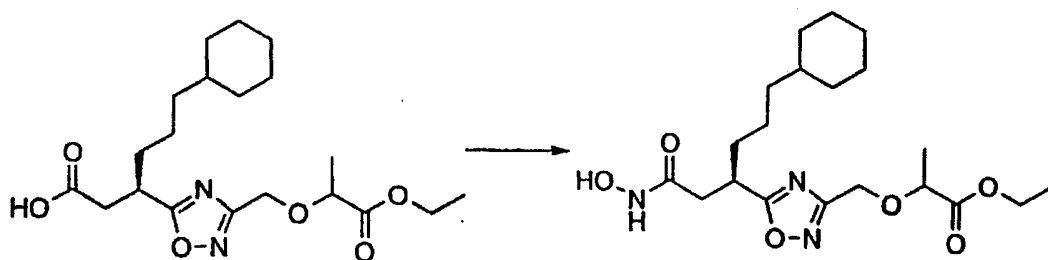
Разтвор на етилов [(5-((1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]ацетат (Пример 49) (158 mg, 0.40 mmol) в 1,4-диоксан (4 ml) и вода (2 ml) бе обработен с литиев хидроксид монохидрат (2 mg, 0.48 mmol) и бе разбъркван при стайна температура 2 h. Реакционната смес бе разреждана с вода и промита с диетилетер (x2). Водният слой бе подкислен до pH 1 със солна киселина (2M) и промит с етилацетат (x3). Обединените органични слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят бе отстранен при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (141 mg).

MS : 370 (MH^+).

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 4.70 (2H, s), 4.20 (2H, s), 3.55 (1H, m), 2.60 (1H, dd), 2.50 (1H, dd), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.10 - 1.30 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Пример 51:

Етилов 2-[(5-((1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]пропаноат



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(2-етокси-1-метил-2-оксоетокси)-метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина (Получаване 89) (370 mg,

0.93 mmol) и N-метилморфолин (170 μ l, 1.54 mmol) в безводен тетра-хидрофуран (15 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлоро-формиат (130 μ l, 1.00 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 2.5 h. Добавен бе O-(триметилсилил)хидроксиламин (380 μ l, 3.10 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол (4 ml) и разбърквана при стайна температура 1 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с вода и солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 100 : 0 (дихлорометан : метанол) последователно изменяща се до 90 : 10 (дихлорометан : метанол), при което бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (330 mg).

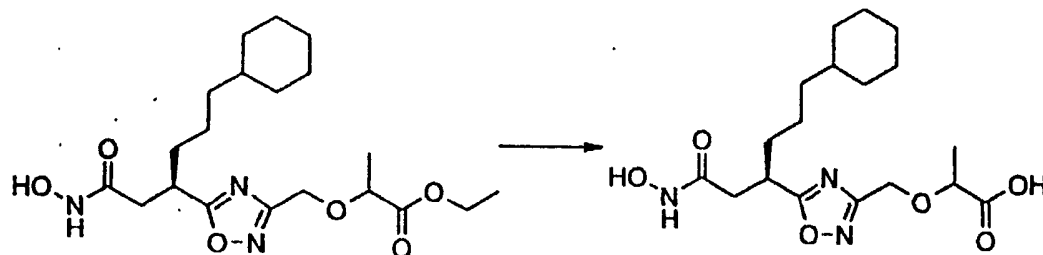
MS : 434 (MNa^+).

Анализ: Намерено, C, 57.55; H, 8.14; N, 9.81 %; $C_{20}H_{33}N_3O_6 \cdot 0.1H_2O \cdot 0.05 DCM$ изисква C, 57.68; H, 8.04; N, 10.06 %

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 4.75 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.20 (3H, m), 3.55 (1H, m), 6.61 (1H, dd), 2.50 (1H, dd), 1.69 - 1.80 (7H, m), 1.38 (3H, d), 1.10 - 1.30 (11H, m), 0.82 (2H, m).

Пример 52:

2-[(5-[(1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]пропанова киселина



Разтвор от етилов 2-[(5-[(1 R)-4-циклохексил-1-(2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]пропаноат (Пример 51) (184

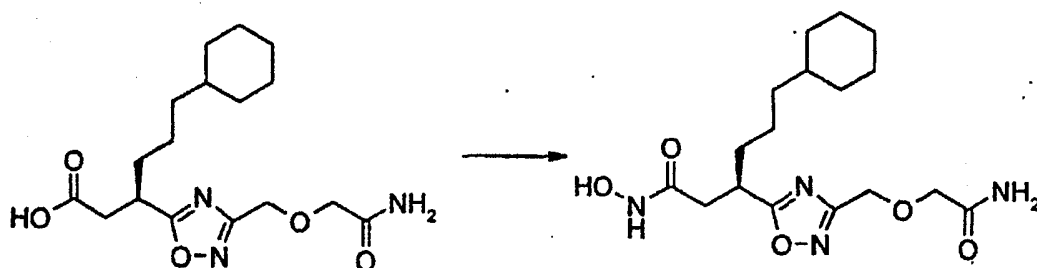
mg, 0.45 mmol) в 1,4-диоксан (4 ml) и вода (2 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с литиев хидроксид монохидрат (2 mg, 0.48 mmol) и разбъркван 2 h при 0 °C. Разтворителят частично бе отстранен при намалено налягане, разреден с вода и промит с диетилетер (x2). Водният слой бе подкислен до pH 1 със солна киселина (2M) и промит с етилацетат (x2). Обединените органични слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят бе отстранен при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (160 mg).

MS : 384 (MH⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 4.77 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.17 (3H, q), 3.45 (1H, m), 2.61 (1H, dd), 2.50 (1H, dd), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.39 (3H, d), 1.07 - 1.30 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Пример 53:

(3R)-3-{3-[(2-Амино-2-оксоетокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-циклохексил-N-хидроксихексанамид



Разтвор от (3R)-3-{3-[(2-амино-2-оксоетокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-циклохексилхексанова киселина (Получаване 91) (178 mg, 0.50 mmol) и N-метилморфолин (100 µl, 0.91 mmol) в безводен тетраhydroфуран (8 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (70 µl, 0.54 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 2.5 h. Добавен бе O-(триметилсилил)хидроксиламин (200 µl, 1.63 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол и разбърквана при стайна температура 1 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане.

Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с вода и солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 98 : 2 (дихлорометан : метанол) последователно изменяща се до 90 : 10 (дихлорометан : метанол) и накрая неразреден метанол, до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (60 mg).

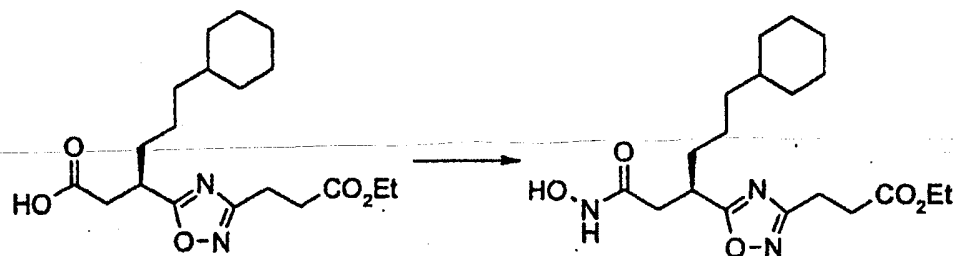
MS: 391 (MH^+).

Анализ: Намерено, C, 53.67; H, 7.55; N, 14.19 %; $C_{17}H_{26}N_4O_5 \cdot 0.2CH_2Cl_2$ изисква C, 53.60; H, 7.43; N, 14.54 %.

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 4.70 (2H, s), 4.08 (2H, s), 3.55 (1H, m), 2.45 - 2.70 (2H, m), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.10 - 1.30 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Пример 54:

Етилов 3-(5-((1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]-бутил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноат



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(3-етокси-3-оксопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 94) (110 mg, 0.30 mmol) и N-метилморфолин (60 μ l, 0.54 mmol) в безводен тетраhydroфуран (6 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (42 μ l, 0.32 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 2.5 h. Прибавен бе O-(триметилсилил)-хидроксиламин (120 μ l, 1.00 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол и разбърквана при стайна температура 3 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с вода и солев разтвор, изсушен над

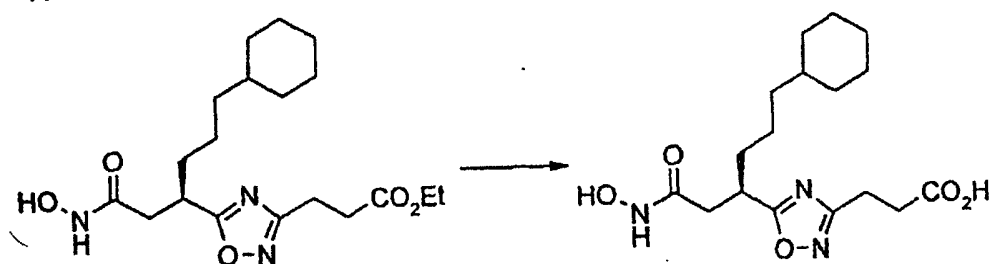
безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 100 : 0 (дихлорометан : метанол) последователно изменяща се до 90 : 10 (дихлорометан : метанол) при което бе получено съединението от заглавието като жълто масло (94 mg).

MS : 404 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.15 (2H, q), 3.52 (1H, m), 3.03 (2H, t), 2.78 (4H, m), 2.58 (1H, dd), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.10 - 1.35 (11H, m), 0.82 (2H, m).

Пример 55:

3-(5-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропанова киселина



Разтвор от етилов 3-(5-((1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)пропаноат (Пример 54) (58 mg, 0.15 mmol) в 1,4-диоксан (2 ml) и вода (1 ml), бе обработен с литиев хидроксид монохидрат (13 mg, 0.31 mmol) и разбъркван при стайна температура 2 h. Реакционната смес бе разрежена с вода и промита с диетилетер (x2). Водният слой бе подкиселен със солна киселина (2 M) (2 ml) и промит с етилацетат (x2). Обединените органични слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 100 : 0 : 0 (дихлорометан : метанол : оцетна киселина) последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан :

метанол : оцетна киселина), при което бе получено съединението от заглавието като оранжева смола (36 mg).

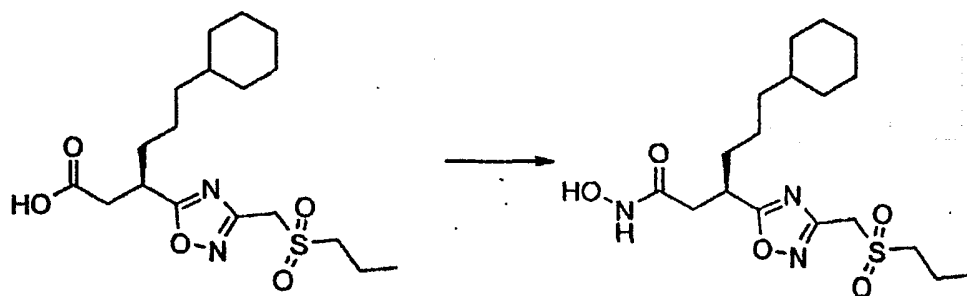
MS : 376 (MNa⁺).

Анализ: Намерено, C, 55.98; H, 7.61; N, 11.12 %; C₁₇H₂₇N₃O₅·0.2CH₂Cl₂, изисква C, 55.77; H, 7.46; N, 11.34 %

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 3.50 (1H, m), 2.98 (2H, t), 2.76 (2H, t), 2.59 (1H, dd), 2.48 (1H, dd), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.07 - 1.35 (8H, m), 0.81 (2H, m).

Пример 56:

(3R)-6-Циклохексил-N-хидрокси-3-{3-[(пропилсулфонил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанамида



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(пропилсулфонил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина (Получаване 97) (298 mg, 0.77 mmol) и 2,6-лутидин (135 µl, 1.16 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (100 µl, 0.77 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 1 h. Прибавен бе O-(триметилсилил)хидроксиламин (310 µl, 2.31 mmol) и сместа бе разбърквана 4 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол (5 ml) и разбърквана при стайна температура 1 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит със солна киселина (1M) и солев разтвор, изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 100 : 0 (дихлорометан : метанол) последователно изменяща се до 95 : 5

(дихлорометан : метанол), при което бе получено съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (140 mg).

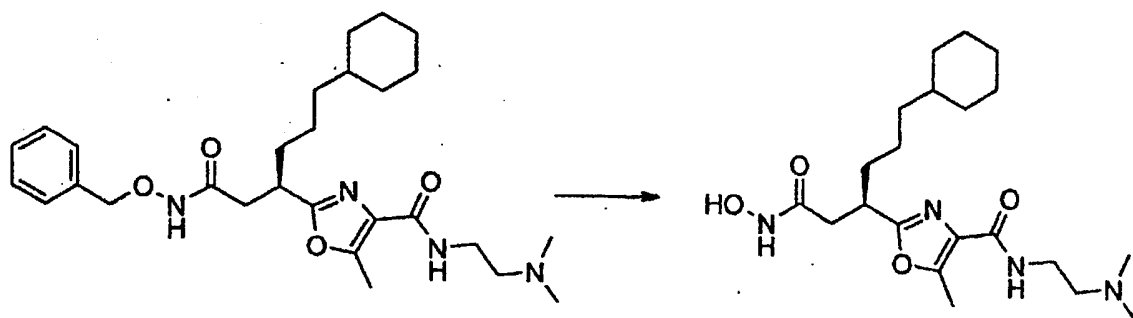
MS : 424 (MNa^+).

Анализ: Намерено C, 53.65; H, 7.80; N, 10.26 %; $C_{18}H_{31}N_3O_5S$ изисква C, 53.84; H, 7.78; N, 10.47 %.

^1H -NMR (DMSO) δ : 10.39 (1H, br s), 8.65 (1H, br s), 4.70 (2H, s), 3.45 (1H, m), 3.20 (2H, неясен), 2.50 (2H, неясен), 1.76 (1H, m), 1.50 - 1.70 (7H, m), 1.08 - 1.25 (8H, m), 0.98 (3H, t), 0.80 (2H, m).

Пример 57:

2-((1R)-4-Циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-N-[2-(диметиламино)етил]-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид



Разтвор от 2-((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-N-[2-(диметиламино)етил]-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид (Получаване 98) (193 mg, 0.39 mmol) в етанол (10 ml), бе обработен с амониев формиат (244 mg, 3.90 mmol) и 5 % паладий върху бариерен сулфат (100 mg) и бе нагрят при 43 °C в азотна атмосфера 2 h. Реакционната смес бе филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 98 : 2 : 0.2 (дихлорометан : метанол : амоняк) последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан : метанол : амоняк), при което бе получено съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (80 mg).

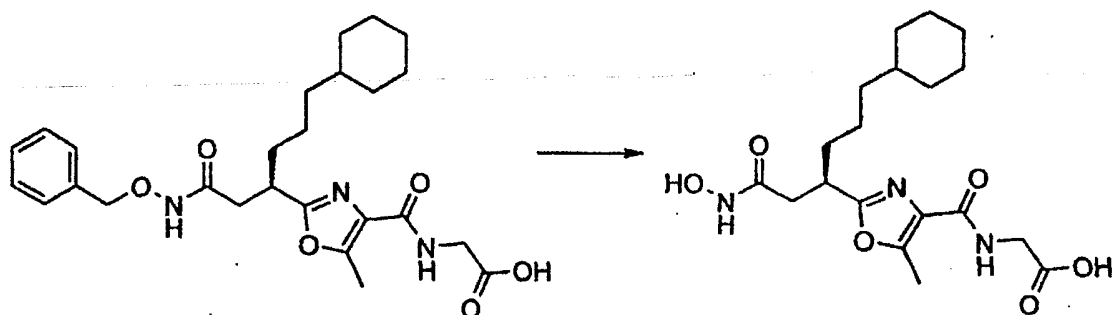
MS : 409 (MH^+).

Анализ: Намерено, C, 60.93; H, 9.06; N, 13.54 %; $C_{21}H_{36}N_4O_4 \cdot 0.2H_2O$ изисква C, 61.20; H, 8.90; N, 13.59 %.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 8.61 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 3.28 (2H, q), 3.18 (1H, неясен), 2.45 (2H, неясен), 2.35 (2H, t), 2.17 (6H, s), 1.50 - 1.65 (7H, m), 1.10 - 1.20 (7H, m), 0.80 (2H, m).

Пример 58:

{[(2-((1R)-4-Циклоhexил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил)карбонил]амино}оцетна киселина



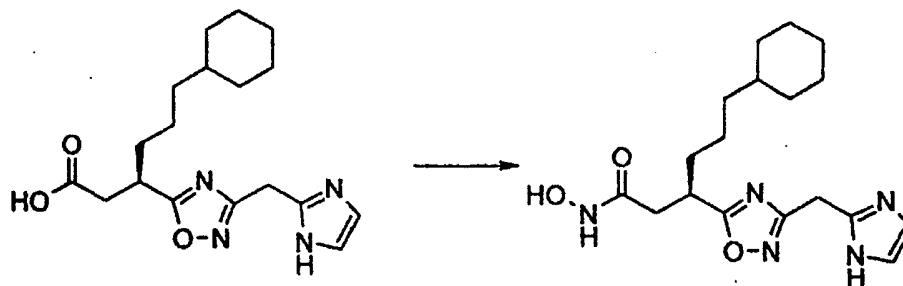
Разтвор от ({[2-((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклоhexилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]карбонил}амино)оцетна киселина (Получаване 100) (60 mg, 0.12 mmol) в етанол (3 ml), бе обработен с амониев формиат (78 mg, 1.23 mmol) и палатиев хидроксид (20 mg) и нагриван 4 h при 43 °C, в азотна атмосфера. Реакционната смес бе филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 99 : 1 : 0.1 (дихлорометан : метанол : оцетна киселина) последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан : метанол : оцетна киселина), до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (17 mg).

MS : 394 (M-H)⁻.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.68 (1H, br s), 4.95 - 4.10 (2H, m), 3.34 (1H, m), 2.40 - 2.60 (5H, m), 1.50 - 1.80 (7H, m), 1.05 - 1.35 (8H, m), 0.81 (2H, m).

Пример 59:

(3R)-6-Циклоhexил-N-хидрокси-3-[3-(1H-имидазол-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанамида



Разтвор от (3*R*)-6-циклохексил-3-[3-(1*H*-имидазол-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 103) (200 mg, 0.43 mmol) в безводен тетраhydroфуран (5 ml), бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (77 mg, 0.48 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 30 min. Добавен бе *O*-(триметилсилил)хидроксиламин (160 μ l, 1.30 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h. След това сместа бе обработена с метанол (4 ml) и разбърквана при стайна температура 1 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с 90 : 10 : 1 (дихлорометан : метанол : амоняк), като бе получено безцветно масло, което започна да кристализира веднага щом бяха добавени малко метанол и дихлорометан. Твърдото вещество бе стрито с дихлорометан и изсушено при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество (49 mg).

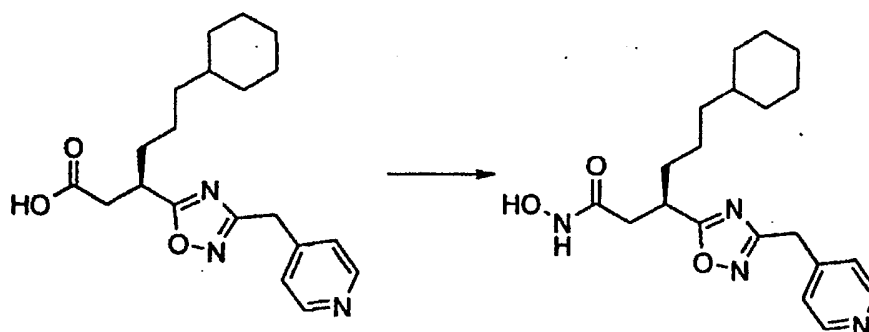
MS : 362 (MH^+).

Анализ: Намерено C, 59.24; H, 7.42; N, 19.13 %; $C_{18}H_{27}N_5O_3 \cdot 0.2H_2O$ изисква C, 59.22; H, 7.57; N, 19.18 %.

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 10.38 (1H, s), 8.65 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.17 (1H, s), 6.88 (1H, s), 5.39 (2H, s), 3.42 (1H, m), 2.45 (2H, m), 1.5 - 1.70 (7H, m), 1.00 - 1.15 (8H, m), 0.78 (2H, m).

Пример 60:

(3*R*)-6-Циклохексил-*N*-хидрокси-3-[3-(4-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанамид



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(4-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 106) (380 mg, 0.96 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (156 mg, 0.96 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 1 h. Прибавен бе О-(триметилсилил)хидроксиламин (388 μ l, 2.89 mmol) и сместа бе разбърквана 3.5 h. След това сместа бе обработена с метанол (5 ml) и разбърквана при стайна температура 2 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с вода и солев разтвор, изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с 95 : 5 (дихлорометан : метанол) до получаване на бяло твърдо вещество. Анализът подсказва, че остават 10 % имидазол. Твърдото вещество бе разтворено в етилацетат и промито с вода, изсушено над безводен магнезиев сулфат, филтрувано и разтворителят бе отстранен при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (128 mg).

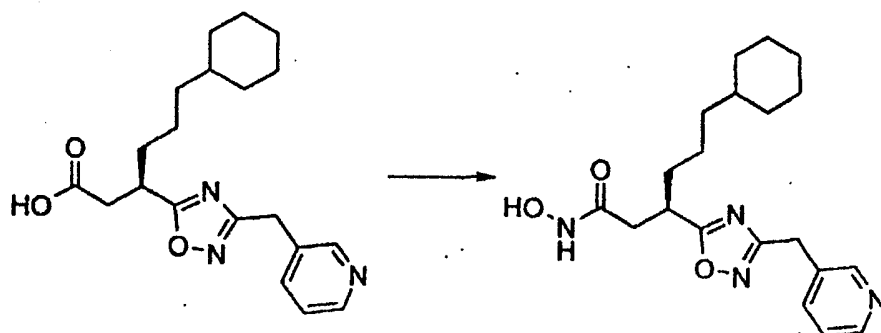
MS : 373 (MH^+).

Анализ: Намерено, C, 64.13; H, 7.59; N, 14.86 %; $C_{20}H_{28}N_4O_3$ изисква C, 64.49; H, 7.58; N, 15.04 %

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 10.38 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.49 (2H, d), 7.25 (2H, d), 4.10 (2H, s), 3.39 (1H, m), 2.20 (2H, m), 1.50 - 1.65 (7H, m), 1.00 - 1.20 (8H, m), 0.87 (2H, m).

Пример 61:

(3*R*)-6-Циклохексил-*N*-хидрокси-3-[3-(3-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанамид



Разтвор от (3*R*)-6-циклохексил-3-[3-(3-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 109) (410 mg, 1.04 mmol) в дихлорометан (10 ml) бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (169 mg, 1.04 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 1 h. Добавен бе *O*-(триметилсилил)хидроксиламин (418 μ l, 3.12 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 18 h. След това реакционната смес бе обработена с метанол (5 ml) и разбърквана при стайна температура 3 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с вода (3 x 30 ml) и солев разтвор, изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиент на разтворителя от 100 : 0 (дихлорометан : метанол) последователно изменящ се до 95 : 5 (дихлорометан : метанол), като бе получено бяло восъкоподобно вещество. Веществото бе прекристализирано от етилацетат до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (128 mg).

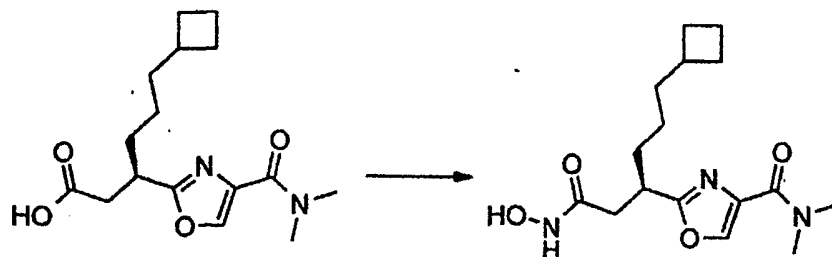
MS : 373 (MH^+).

Анализ: Намерено, C, 64.53; H, 7.63; N, 14.53 %; $C_{20}H_{28}O_3 \cdot 0.15EtOAc$ изисква C, 64.15; H, 7.63; N, 14.53 %

^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 10.36 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.43 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.30 (1H, m), 4.10 (2H, s), 3.40 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.40 (1H, m), 1.50 - 1.70 (7H, m), 1.00 - 1.20 (8H, m), 0.76 (2H, m).

Пример 62:

2-{(1R)-4-Циклобутил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-*N,N*-диметил-1,3-оксазол-4-карбоксамид



Разтвор от (3R)-6-циклобутил-3-{4-[(диметиламино)карбонил]-1,3-оксазол-2-ил}хексанова киселина (Получаване 121) (155 mg, 0.50 mmol) и *N*-метилморфолин (90 μ l, 0.82 mmol) в безводен тетраhydroфуран (8 ml) бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (90 μ l, 0.70 mmol) и разбъркван в азотна атмосфера 2 h. Прибавен бе *O*-(триметилсилил)хидроксиламин (200 μ l, 1.63 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. След това сместа бе обработена с метанол (2 ml) и разбърквана при стайна температура 10 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с вода, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 98 : 2 (дихлорометан : метанол) последователно изменяща се до 90 : 10 (дихлорометан : метанол). Твърдото вещество бе стрито с диетилов етер, филтрувано и изсушено при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (64 mg).

MS : 346 (MNa^+).

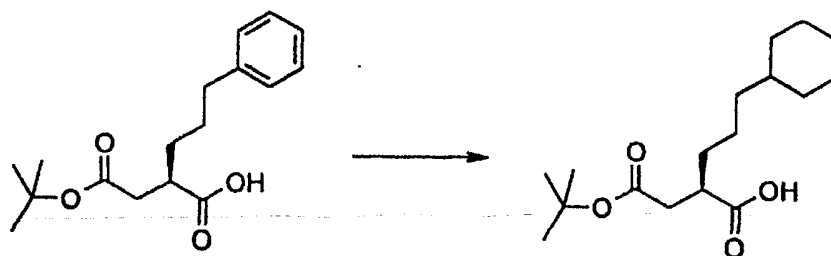
Анализ: Намерено, C, 59.03; H, 7.81; N, 12.92 %; $C_{16}H_{25}N_3O_4 \cdot 0.1H_2O$ изисква C, 59.10; H, 7.81; N, 12.92 %.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 10.45 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.38 (1H, s), 3.25 (1H, t), 3.28 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.40 (1H, dd), 2.28 (1H, dd), 2.12 (1H, m), 1.91 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.27 (2H, m), 1.02 (2H, m).

Получаване 1 : (2R)-2-[2-(трет.-Бутокси)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина

Маршрут А:

(2R)-2-[2-(трет.-Бутокси)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина



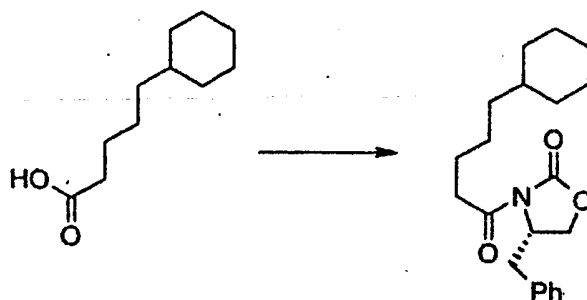
Разтвор от (2R)-2-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-5-фенилпентанова киселина (Syn. Lett.; 1998; 637 - 639) (10.00 g, 34.2 mmol) в оцетна киселина (120 ml), бе обработен с 5 % родий върху алуминиев оксид катализатор, при водородно налягане от 60 psi в херметичен съд и разбъркван при стайна температура 17 h. Сместа бе филтрувана през тампон от Arbocel® и разтворителят бе отстранен от филтрата под намалено налягане. Остатъкът бе дестилиран азеотропно от толуен до получаване на съединението от заглавието (7.53 g).

MS : 299 (MH^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.38 (1H, m), 1.75 - 1.56 (7H, m), 1.55 - 1.04 (17H, m), 0.84 (2H, m).

Маршрут В:

(4S)-4-Бензил-3-(5-циклохексилпентаноил)-1,3-оксазолидин-2-он



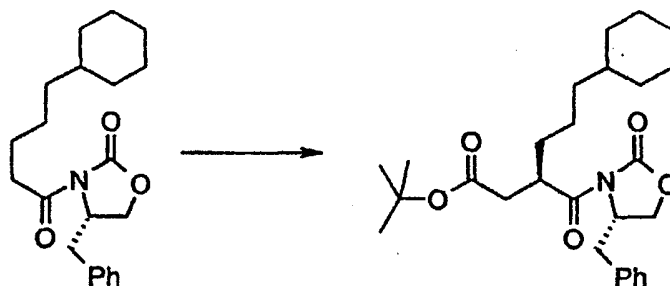
Разтвор от 5-циклохексилпентанова киселина (63.50 g, 345 mmol) в N,N-диметилформаид (0.5 ml) и дихлорометан (350 ml) бе охладен до 5 °C и обработен на капки с оксалилхлорид (31.6 ml, 362 mmol) в продължение на 30 min. Сместа бе разбърквана 3 h при 0 °C, после разтворителят бе отстранен при намалено налягане до получаване на 5-циклохексилпентаноилхлорид като бледожълто твърдо вещество (70.0 g).

Разтвор от н-бутиллитий (100 ml, 250 mmol, 2.5 M в хексани) бе прибавен през канюла към разтвор от (4S)-4-бензил-1,3-оксазолидин-2-он (44.30 g, 250 mmol) в безводен тетраhydroфуран (400 ml) при -78 °C. След това жълтият разтвор бе разбъркван 45 min. После бе прибавен разтвор от 5-циклохексилпентаноилхлорид (55.5 g, 275 mmol) в тетраhydroфуран (100 ml) в продължение на 1 h. Сместа бе разбърквана при -78 °C за 30 min, след това затоплена до стайна температура в продължение на 1 h. Сместа бе угасена с воден разтвор на амониев хлорид (20 % т/о, 400 ml) и екстрахирана с етилацетат. Слоевете бяха сепарирани и органичният слой бе промит със солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат и разтворителят отстранен под намалено налягане. Твърдото вещество бе прекристализирано от хексан (500 ml), при което бе получено съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (81.0 g).

MS : 344 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.41 - 7.13 (5H, m), 4.68 (1H, m), 4.27 - 4.02 (2H, m), 3.31 (1H, dd, J = 16, 4 Hz), 3.06 - 2.70 (3H, m), 1.81 - 1.53 (7H, m), 1.49 - 1.04 (8H, m), 0.88 (2H, m).

трет.-Бутилов 3-{[(4S)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]карбонил}-6-циклохексилхексаноат

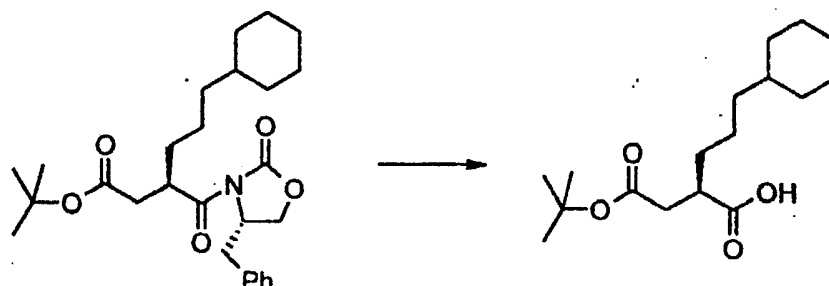


Разтвор от (4S)-4-бензил-3-(5-циклохексилпентаноил)-1,3-оксазолидин-2-он (70.0 g, 204 mmol) в безводен тетраhydroфуран (650 ml) бе охладен до $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и обработен на капки с натриев хексаметилдисилазид (1 M в тетраhydroфуран, 224 ml, 224 mmol) в продължение на 45 min. Сместа бе разбърквана допълнително 45 min преди да бъде обработена с трет.-бутилбромацетат (31.6 ml, 214 mmol). Тази смес бе разбърквана 30 min при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, после затоплена до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, реакцията прекъсната с воден разтвор на амониев хлорид (20 % т/о, 400 ml) и сместа затоплена до стайна температура. Сместа бе екстрахирана с етилацетат и обединените органични екстракти бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат и разтворителят отстранен под намалено налягане. Твърдото вещество бе прекристализирано от хексан до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (71.4 g).

MS : 458 (MH^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 - 7.13 (5H, m), 4.66 (1H, m), 4.23 - 4.03 (3H, m), 3.35 (1H, dd, $J = 16, 4\text{ Hz}$), 2.95 - 2.68 (3H, m), 2.47 (1H, m), 1.80 - 1.07 (24H, m), 0.85 (2H, m).

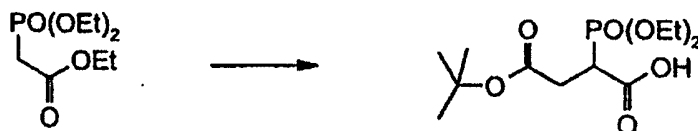
2-[2-(трет.-Бутокс)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина



Разтвор от трет.-бутилов 3-[[[(4S)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]карбонил]-6-циклохексилхексаноат (64.0 g, 139.9 mmol) в тетраhydro-фуран : вода (3 : 1; 800 ml) бе охладен до 5 °C, после обработен последователно с водороден пероксид (30 % т/о вода, 87 ml, 769 mmol), после с литиев хидроксид хидрат (10.0 g, 238 mmol). Реакционната смес бе разбърквана 1 h, после реакцията прекъсната чрез прибавянето на капки на воден разтвор на натриев тиосульфат (500 ml) като температурата се поддържа под 20 °C. Сместа бе екстрахирана с етилацетат (изоставен) и водната фаза бе подкислена до pH 2 с твърда лимонена киселина и екстрахирана с етилацетат. Обединените органични фази бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от хексан : етилацетат (2 : 1) последователно изменяща се до хексан : етилацетат (1 : 1), като бе получено съединението от заглавието (40.7 g).

Маршрут C:

1-трет.-Бутилов естер на 3-(диетоксифосфорил)янтърна киселина



Триетилфосфоноацетат (102 g, 0.45 mol) бе прибавен на капки в продължение на 11 min към разбъркван разтвор на калиев трет.-бутоксид (60 g, 0.54 mol) в THF (500 ml), при 0 °C, в азотна атмосфера. Сместа бе разбърквана 1 h при 0 °C и след като бе прибавен дихлорометан (300 ml), реакционната смес бе затоплена до 25 - 30 °C. Сместа бе разбърквана 1 h при 25 - 30 °C и после прибавена на капки в продължение на 33 min към разтвор на трет.-бутилов бромоацетат (96 g, 0.49 mol) в THF (500 ml), при 0 °C, в азотна атмосфера. Сместа бе разбърквана 2 h при 0 - 5 °C и после бе прибавен разтвор на лимонена киселина (174 g, 0.91 mol) в деминерализирана вода (250 ml). Сместа бе концентрирана in vacuo за концентриране на повечето от THF и после бе прибавен толуен (750 ml).

Органичната фаза бе сепарирана, промита със солев разтвор (2 x 150 ml) и концентрирана *in vacuo*, докато остана безцветно масло. Маслото бе поето в етанол и на капки в продължение на 15 min бе прибавен разтвор от калиев хидроксид (36 g, 0.64 mol) в деминерализирана вода (150 ml). Сместа бе разбърквана 4 h при 0 °C и после бяха прибавени разтвор от лимонена киселина (158 g, 0.82 mol) в деминерализирана вода (600 ml) и толуен (600 ml). Органичната фаза бе сепарирана и водната фаза бе екстрахирана повторно с толуен (600 ml). Обединените органични фази бяха промити с деминерализирана вода (2 x 150 ml) и концентрирани *in vacuo*, докато остана бяло твърдо вещество. Прибавен бе толуен (150 ml) и суспензията бе концентрирана отново *in vacuo*, докато остана бяло твърдо вещество. Продуктът бе пречистен чрез кристализация от трет.-бутилметилов етер (300 ml) и циклохексан (600 ml) до получаване на съединението от заглавието като твърдо вещество (79 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.20 - 4.10 (4H, m), 3.49 - 3.36 (1H, m), 3.00 - 2.85 (1H, m), 2.72 - 2.60 (1H, m), 1.20 (9H, s), 1.37 - 1.27 (6H, m)

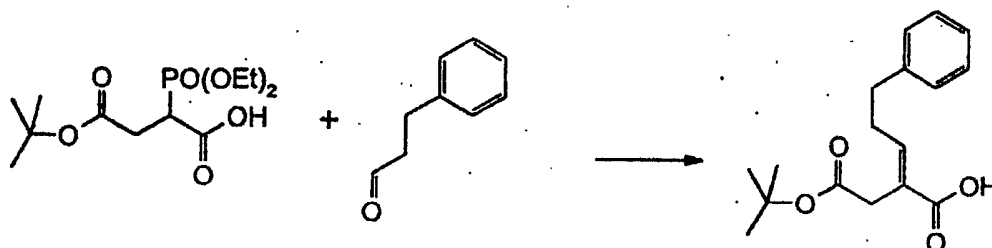
Алтернативно получаване:

В продължение на 30 min към разбъркван разтвор на калиев *трет.*-бутоксид (7.20 kg, 64.2 mol) в THF (118 l) бе прибавен триетилфосфоноацетат (12.0 kg, 53.5 mol), между 0 и 5 °C, в азотна атмосфера. Сместа бе затоплена до 25 - 30 °C, когато бе разбъркана за 1 h и после прибавена в продължение на 45 min към разтвор на трет.-бутилов бромоеацетат (11.5 kg, 59.0 mol) в THF (28 l), между 0 и 5 °C, в азотна атмосфера. Сместа бе разбърквана 1 h при 0 - 5 °C и после бяха прибавени деминерализирана вода (6.1 l) и етанол (30 l). В продължение на 2 h бе прибавен разтвор на калиев хидроксид (4.2 kg, 75.0 mol) в деминерализирана вода (84 l), при температура между -5 и 0 °C. Сместа бе разбърквана 16 h при -10 °C и после бе прибавен разтвор на лимонена киселина (16.5 kg, 85.8 mol) в деминерализирана вода (32 l). Сместа бе концентрирана *in vacuo* до обем от 180 l и после бе прибавен етилацетат (90 l). Органичната фаза бе

сепарирана и водната фаза бе екстрахирана повторно с етилацетат (30 l). Обединените органични фази бяха промити с вода (30 l) и после тя бе дестилирана и заменена с циклохексан чрез дестилация при атмосферно налягане, при постоянен обем от 72 l. Прибавен бе *трет.*-бутилметилов етер (18 l) и сместа бе разбърквана при температура на околната среда 12 h и после филтрувана. Остатъкът бе промит със смес от циклохексан (16 l) и трет.-бутилметилов етер (3.6 l), после изсушен *in vacuo* за 16 h до получаване на съединението от заглавието като безцветно твърдо вещество (10.0 kg, 60 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.20 - 4.10 (4H, m), 3.49 - 3.36 (1H, m), 3.00 - 2.85 (1H, m), 2.72 - 2.60 (1H, m), 1.20 (9H, s), 1.37 - 1.27 (6H, m).

(E)-2-[2-(трет.-Бутоксипропилокси)-2-оксоетил]-5-фенил-2-пентенова киселина



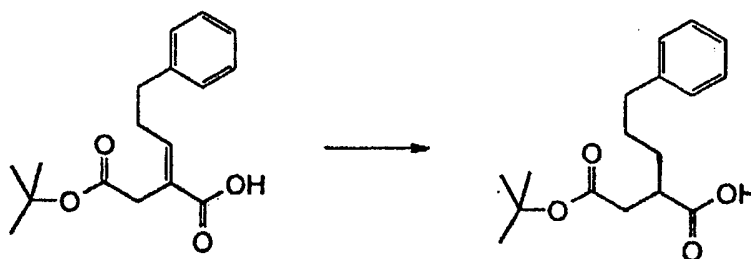
Разтвор от 3-(диетоксифосфорил)янтарна киселина 1-*трет.*-бутилов естер (100 g, 0.32 mol) в THF (300 ml), бе прибавен на капки в продължение на 15 min към разбъркван разтвор на калиев *трет.*-бутоксид (110 g, 0.98 mol) в THF (300 ml), между -10 и -5 °C, в азотна атмосфера. Сместа бе разбърквана 15 min при -10 °C и после бе прибавен на капки в продължение на 15 min разтвор от хидроканелен алдехид (46.8 g, 0.35 mmol) в THF (100 ml), между -13 и -8 °C. Сместа бе разбърквана 30 min при -10 °C и после бяха прибавени разтвор от лимонена киселина (111 g, 0.58 mol) в деминерализирана вода (500 ml) и етилацетат (500 ml). pH бе нагласено до pH 4 с воден разтвор на натриев хидроксид (50 %) и фазите бяха сепарирани. Водната фракция бе промита с етилацетат (500 ml) и обединените органични фракции бяха промити с наситен разтвор на натриев бикарбонат (500 ml), разтвор на лимонена киселина (10 %, 500 ml) и деминерализирана вода (500 ml) и после концентрирани *in vacuo*.

Полученото твърдо вещество бе суспендирано в циклохексан (470 ml) за 1 h и после сместа бе филтрувана. Остатъкът бе промит с циклохексан (2 x 50 ml) и изсушен *in vacuo* докато остана съединението от заглавието като безцветно твърдо вещество (76 g, 81 %).

MS : 289 [(M-H)]⁻.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.33 - 7.16 (5H, m), 7.05 (1H, br t), 3.20 (2H, s), 2.89 (2H, br t), 2.50 (2H, br dd), 1.41 (9H, s).

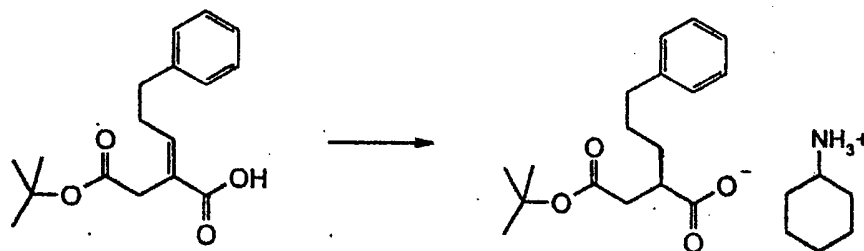
(R)-2-[2-(трет.-Бутокси)-2-оксоетил]-5-фенилпентанова киселина



Разбъркван разтвор от (E)-2-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-5-фенил-2-пентенова киселина (100 g, 0.34 mol), циклохексиламин (39 ml, 0.34 mol) и [(S)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил]хлоро(р-цимол)рутениев хлорид (0.64 g, 0.69 mmol) в метанол (1000 ml) бе нагряван до 60 °C, във водородна атмосфера (60 psi), за 42 h и после оставен да се охлади до стайна температура. Сместа бе филтрувана през Целит и после концентрирана *in vacuo* до жълто твърдо вещество, което бе пречистено чрез прекристализация от ацетон (850 ml). Полученото твърдо вещество бе разпределено между етилацетат (1200 ml) и разтвор на лимонена киселина (10 %, 1200 ml) и органичната фаза бе сепарирана, промита с деминерализирана вода (1200 ml) и концентрирана *in vacuo*, докато остана съединението от заглавието като масло (80 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.30 - 7.17 (5H, m), 2.85 - 2.78 (1H, m), 2.66 - 2.58 (3H, m), 2.37 (1H, br dd), 1.75 - 1.51 (4H, m), 1.40 (9H, s).

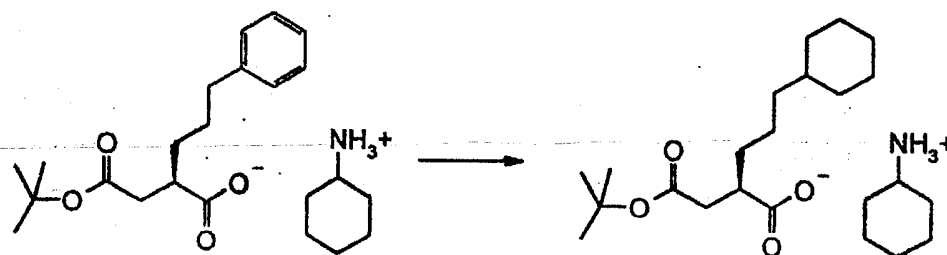
Получаване на циклохексиламинова сол:



Разбъркван разтвор от циклохексиламин (266 ml, 2.32 mol), (*E*)-2-(2-(*трет.*-бутокси)-2-оксоетил]-5-фенил-2-пентенова киселина (688 g, 2.37 mol) и [(*S*)-2,2'-бис(дифенилфосфино-1,1'-бинафтил]хлоро(*p*-цимол)-рутениев хлорид (4.4 g, 4.7 mmol) в метанол (6.9 l) бе нагряван до 60 °C във водородна атмосфера (60 psi), за 47 h и после оставен да се охлади до стайна температура (енантиомерен излишък = 88 %). Сместа бе филтрувана през Целит и после разтворителят бе дестилиран и заместен с ацетон чрез дестилация при атмосферно налягане, при постоянен обем от 4.2 l. Получената суспензия бе охладена до стайна температура, когато тя бе разбърквана 4 h и после филтрувана. Остатъкът бе промит с ацетон (2 x 1 l) и после изсушен *in vacuo* при 45 °C за 16 h, докато остана съединението от заглавието като безцветно твърдо вещество (590 g, 64 %, енантиомерен излишък = 98.9 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.23 - 7.09 (5H, m), 3.05 - 2.98 (1H, m), 2.64 - 2.56 (3H, m), 2.53 (1H, dd, J 15.2, 7.2 Hz), 2.23 (1H, dd, J 15.2, 7.2 Hz), 2.00 - 1.97, (2H, m), 1.85 - 1.81 (2H, m), 1.72 - 1.20 (10H, m), 1.40 (9H, s).

(*R*)-2-[2-(*трет.*-Бутокси)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина, циклохексиламинова сол

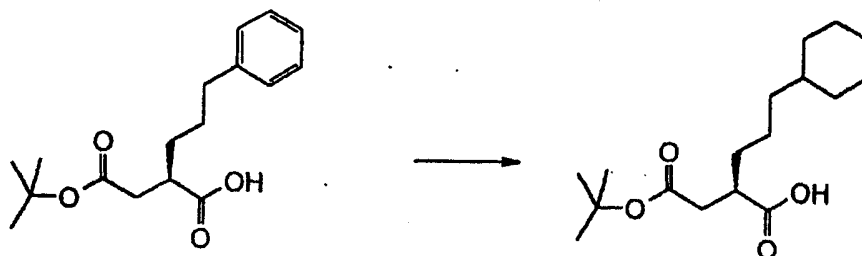


Циклохексиламинова сол на (*R*)-2-[2-(*трет.*-бутокси)-2-оксоетил]-5-фенилпентанова киселина (691 g, 1.77 mol) и етилацетат (7.0 l) бяха прибавени към воден разтвор на лимонена киселина (10 %, 6.3 l) и

органичната фаза бе сепарирана, промита с вода (7.0 l) и концентрирана *in vacuo* до жълто масло. Разтвор от маслото и 5 % родий върху въглен (51.6 g) в метанол (7.0 l), бе разбъркван 48 h при температура на околната среда, във водородна атмосфера (150 psi) и после филтруван през Целит. Към филтрата бе прибавен циклохексиламин (202 ml, 1.77 mol) и метанолният разтвор бе дестилиран и заместен с метилетилов кетон чрез дестилация при атмосферно налягане, до обем от 5.5 l. Сместа бе оставена да се охлади до температура на околната среда, когато тя бе разбърквана 48 h и после филтрувана. Остатъкът бе промит с метилетилов кетон (2 x 500 ml) и после изсушен *in vacuo* при 45 °C за 4 h, докато остана съединението от заглавието като безцветно твърдо вещество (495 g, 71 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.06 - 2.99 (1H, m), 2.63 - 2.56 (1H, m), 2.53 (1H, dd, J 15.2, 7.2 Hz), 2.23 (1H, dd, J 15.2, 7.2 Hz), 2.02 - 1.97 (2H, m), 1.77 - 1.15 (21H, m), 1.43 (9H, s), 0.93 - 0.82 (2H, m).

(R)-2-[2-(трет.-Бутокси)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина

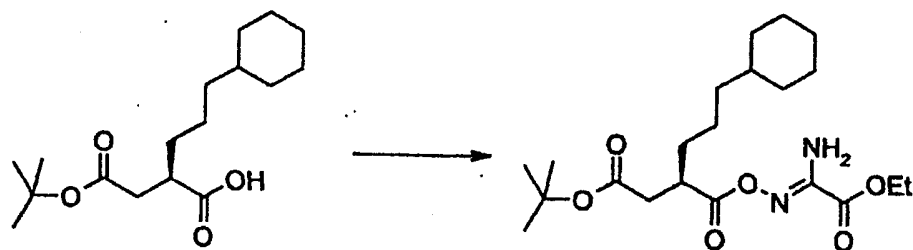


Разтвор от (R)-2-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-5-фенилпентанова киселина (2.2 g, 7.5 mmol) и 5 % Rh/C (0.22 g) в метанол (220 ml), бе разбъркван при стайна температура, във водородна атмосфера (150 psi) 24 h и после филтруван през Целит. Филтратът бе концентриран *in vacuo*, докато остана съединението от заглавието като масло (2.0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.82 - 2.76 (1H, m), 2.60 (1H, br dd), 2.37 (1H, br dd), 1.70 - 1.60 (6H, m), 1.51 - 1.30 (3H, m), 1.42 (9H, s), 1.23 - 1.11 (6H, m), 0.96 - 0.80 (2H, m).

Получаване 2:

трет.-Бутилов (3R)-3-[{{{(Z)-1-амино-2-етокси-2-оксоетилиден}амино}-
окси)карбонил]-6-циклохексилхексаноат



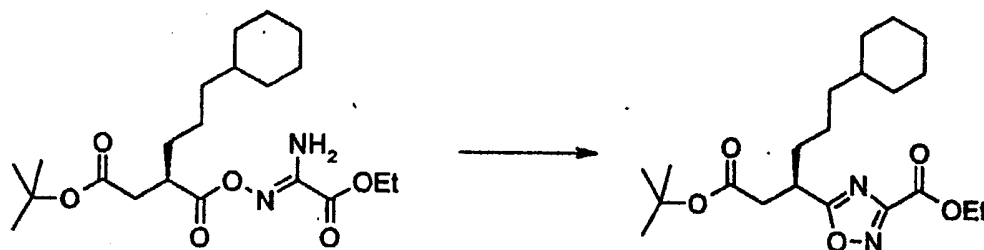
Разтвор от (2R)-2-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-5-циклохексил-
пентанова киселина (Получаване 1) (7.53 g, 25.2 mmol) в 1,4-диоксан (175
ml), бе обработен с 1-хидроксibenзотриазол хидрат (3.75 g, 27.8 mmol) и
сместа охладена до 0 °C. След това бе прибавен N,N'-дициклохексил-
карбодиимид (5.47 g, 26.5 mmol) и сместа бе разбърквана 3 h, като през това
време бе оставена да се затопли до стайна температура. После сместа бе
филтрувана и промита с 1,4-диоксан (2 x 50 ml). Филтратът след това бе
обработен с натриев карбонат (4.01 g, 37.8 mmol) и етилов 2-амино-2-
(хидроксиимино)ацетат (J. Org. Chem.; 23; 1958; 1794) (3.33 g, 25.2 mmol).
Получената смес бе разбърквана при стайна температура 17 h.
Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе
разпределен между етилацетат и вода. Слоеве бяха сепарирани и
водната фаза бе екстрахирана с етилацетат (x2). Обединените органични
слоеве бяха изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и
разтворителят отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе пречистен
чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна
система от етилацетат : пентан (30 : 70) последователно изменяща се до
етилацетат : пентан (50 : 50), при което бе получено съединението от
заглавието като бяло твърдо вещество (6.50 g).

MS : 413 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.71 (2H, br s), 4.39 (2H, q), 2.92 (1H, m), 2.67 (1H,
dd), 2.44 (1H, dd), 1.75 - 1.32 (22H, m), 1.26 - 1.04 (5H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 3:

Етилов 5-((1 R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат



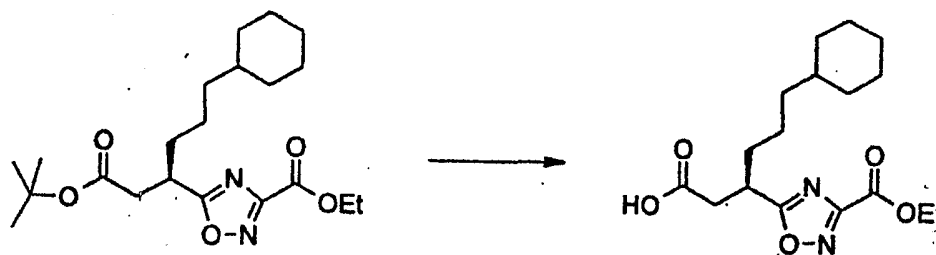
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-3-[[[(Z)-1-амино-2-етокси-2-оксоетилиден]амино]окси]карбонил]-6-циклохексилхексаноат (Получаване 2) (21.0 g, 50.82 mmol) в ксилен (400 ml), бе нагряван 17 h при 130 °C, после оставен да се охлади до стайна температура. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от етилацетат : пентан (5 : 95) последователно изменяща се до етилацетат : пентан (20 : 80), при което бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (20.0 g).

MS : 395 (MH^+), 412 (MNH_4^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.51 (2H, m), 3.54 (1H, m), 2.86 (1H, dd), 2.65 (1H, dd), 1.86 - 1.57 (7H, m), 1.50 - 1.33 (12H, m), 1.30 - 1.03 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 4:

(3R)-6-Циклохексил-3-[3-(етоксикарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина



Разтвор от етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (820 mg, 2.08 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе охладен до 0 °C и обработен с трифлуорооцетна киселина (5 ml). Сместа бе разбърквана 2.5 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура.

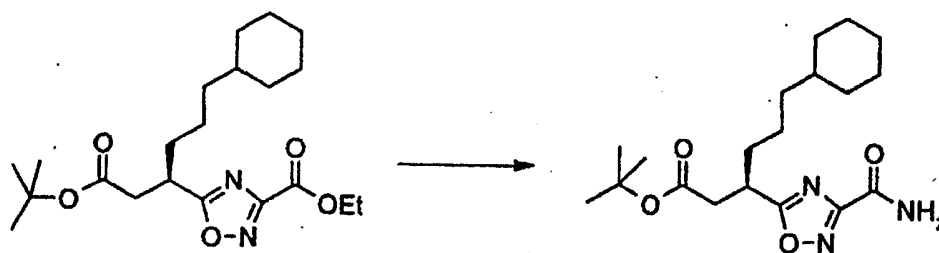
Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно с толуен (x2). Остатъкът след това бе разтворен в етилацетат, промит последователно с воден разтвор на натриев дихидроген цитрат и солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като масло (740 mg).

MS : 339 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.49 (2H, q $J = 7$ Hz), 3.57 (1H, m), 3.05 (1H, dd $J = 17, 8$ Hz), 2.81 (1H, dd $J = 17, 4$ Hz), 1.92 - 1.55 (7H, m), 1.45 (3H, t $J = 7$ Hz), 1.35 - 1.02 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 5:

трет.-Бутилов (3R)-3-[3-(аминокарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-фенилхексаноат



Разтвор от етилов 5-[(1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (400 mg, 1.01 mmol) в етанол наситен с амоняк газ (20 ml), бе разбъркван при стайна температура 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от хексан : етилацетат (90 : 10) последователно изменяща се до хексан : етилацетат (60 : 40), при което бе получено съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (260 mg).

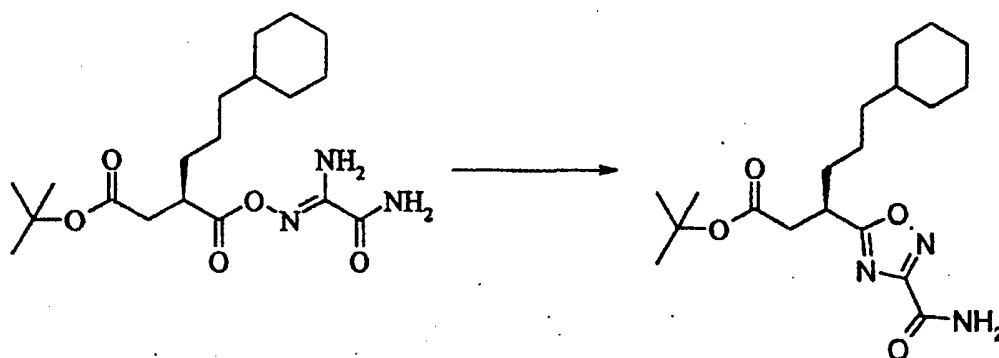
Т.т.: 77 - 79 °C.

MS : 366 (MH^+), 383 (MNa^+).

Анализ: Намерено C, 62.42; H, 8.59; N, 11.48 %; $C_{19}H_{31}N_3O_4$ изисква C, 62.44; H, 8.55; N, 11.50 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.80 (1H, br s), 5.90 (1H, br s), 3.53 (1H, m), 2.87 (1H, dd, $J = 17, 9$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 17, 5$ Hz), 1.90 - 1.50 (7H, m), 1.46 - 1.02 (17H, m), 0.83 (2H, m).

Алтернативно получаване на трет.-бутилов (3R)-3-[3-(аминокарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-циклохексил-хексаноат:

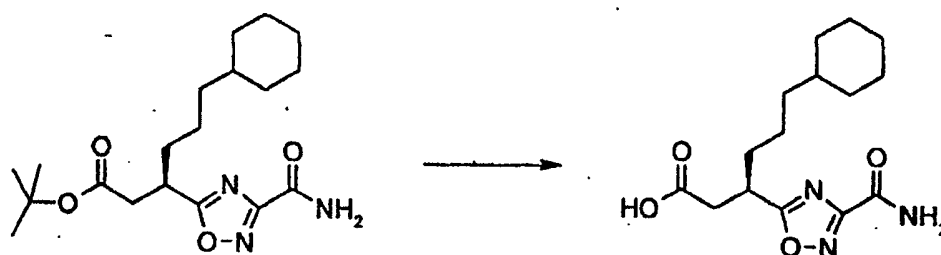


трет.-Бутил(3R)-3-[{{{(Z)-1,2-диамино-2-оксоетилиден}амино}окси)-карбонил]-6-циклохексил-хексаноат (Получаване 101) (4.10 g, 10.7 mmol) в смесени ксилени (25 ml), бе нагряван при кипене под обратен хладник 48 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с изократична система от н-хексан : етилацетат (75 : 25) до получаване на жълто масло. Маслото бе кристализирано от циклохексан до получаване на съединението от заглавието като безцветно твърдо вещество (0.60 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.80 (1H, br s), 5.90 (1H, br s), 3.53 (1H, m), 2.87 (1H, dd, $J = 17, 9$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 17, 5$ Hz), 1.90 - 1.50 (7H, m), 1.46 - 1.02 (17H, m), 0.93 - 0.82 (2H, m).

Получаване 6:

(3R)-3-[3-(Аминокарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-циклохексил-хексANOVA киселина



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-3-[3-(аминокарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-фенилхексаноат (Получаване 5) (250 mg, 0.68 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе охладен до 0 °C и обработен с трифлуорооцетна киселина (5 ml). Сместа бе разбърквана 2 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе дестилиран азеотропно с толуен (x2), после хексан, до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (204 mg).

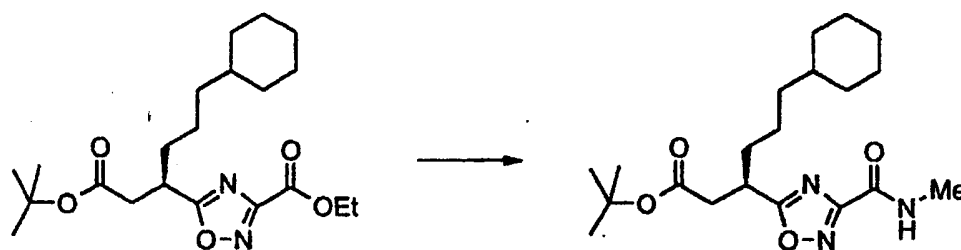
Т.т. : 172 - 174 °C.

Анализ: Намерено C, 58.03; H, 7.48; N, 13.38 %; C₁₅H₂₃N₃O₄ изисква C, 58.24; H, 7.49; N, 13.19 %.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 3.55 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J = 17, 9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 17, 4 Hz), 1.84 - 1.59 (7H, m), 1.40 - 1.08 (8H, m), 0.86 (2H, m).

Получаване 7:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(метиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат



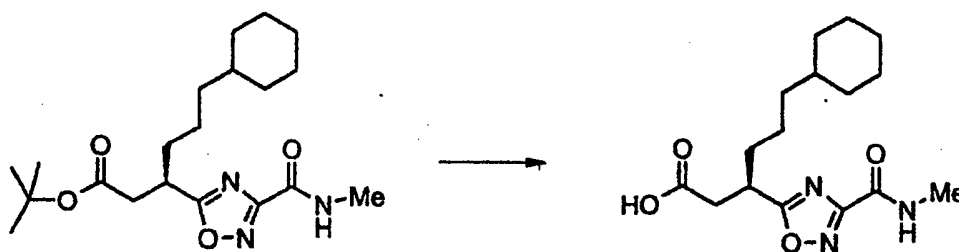
Разтвор от етилов 5-[(1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (4.70 g, 11.9 mmol) в етанол (80 ml), бе обработен с метиламин (33 % т/о в етанол, 12.0 ml, 96.0 mmol) и разтворът бе разбъркван при стайна температура 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : етилацетат (9 : 1) последователно изменяща се до дихлорометан : етилацетат (8 : 2), при което бе получено съединението от заглавието като бледожълто масло, което кристализира при стоене (4.23 g).

MS : 380 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.97 (1H, br m), 3.48 (1H, m), 3.04 (3H, d), 2.84 (1H, dd, J = 17, 9 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 17, 4 Hz), 1.84 - 1.55 (7H, m), 1.39 (9H, s), 1.33 - 1.02 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 8:

(3R)-6-Циклохексил-3-{3-((метиламино)карбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексANOBA KИCЕЛИНА



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(метиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат (Получаване 7, 380 mg, 1.00 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе обработен с трифлуорооцетна киселина (5 ml) и сместа бе разбърквана при стайна температура 3.5 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно с толуен (x2). Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит последователно с наситен воден разтвор на натриев цитрат, после солев разтвор. Органичният слой бе изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе кристализиран от хексан до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (310 mg).

Т.т.: 83 - 86 °C.

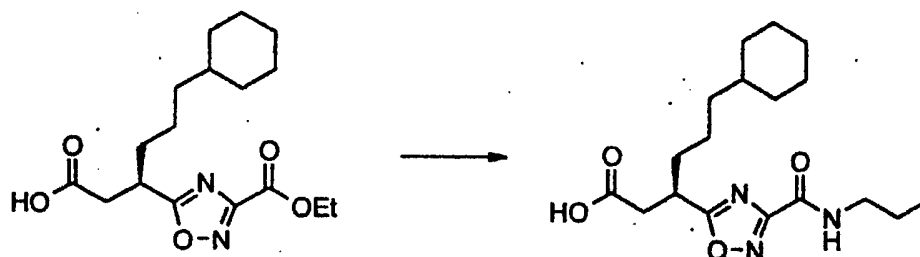
MS : 341 (MNH₄⁺).

Анализ: Намерено C, 59.24; H, 7.75; N, 12.77 %; C₁₆H₂₅N₃O₄ изисква C, 59.43; H, 7.79; N, 12.79.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.94 (1H, br m), 3.55 (1H, m), 3.01 (4H, m), 2.79 (1H, dd, J = 14, 3), 1.86 - 1.53 (7H, m), 1.35 - 1.06 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 9:

(3R)-6-Циклохексил-3-{3-[(пропиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина



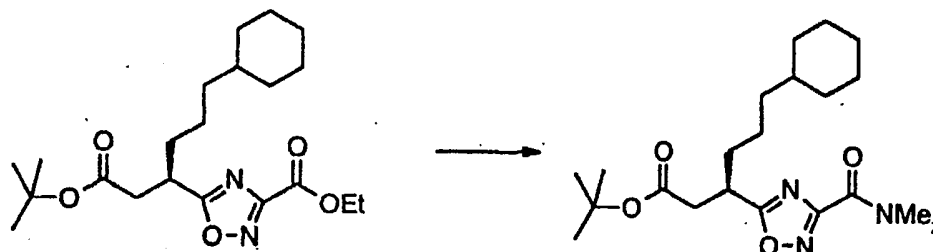
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(етоксикарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 4) (107 mg, 0.31 mmol) в толуен (2 ml) бе обработен с н-пропиламин (250 μ l, 3.10 mmol) и сместа бе нагрявана 2 h при 125 $^{\circ}$ C в херметичен съд. Сместа бе охладена до стайна температура, разреждана с етилацетат и промита последователно с воден разтвор на лимонена киселина (5 % т/о), вода и солев разтвор, изсушена над безводен натриев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : етилацетат (80 : 20) последователно изменяща се до дихлорометан : етилацетат (60 : 40), после до дихлорометан : метанол (90 : 10), при което бе получено съединението от заглавието като масло (76 mg).

MS : 352 (MH^{+}).

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.90 (1H, m), 3.64 - 3.00 (3H, m), 2.80 (2H, m), 1.81 - 1.43 (9H, m), 1.39 - 1.00 (8H, m), 0.83 (5H, m).

Получаване 10:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(диметиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат



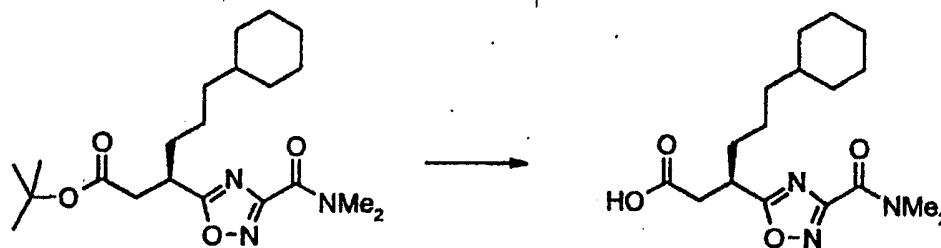
Разтвор от етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (1.00 g, 2.53 mmol) в етанол (8 ml) бе охладен до 0 °C и обработен на капки с диметиламин (5.6 M в етанол, 4.50 ml, 25.3 mmol). Разтворът бе разбъркван 17 h и оставен да се затопли до стайна температура в продължение на това време. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : етилацетат (4 : 1), като бе получено съединението от заглавието като жълто масло (0.93 g);

MS : 394 (MH^+), 411 (MNH_4^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.50 (1H, m), 3.12 (6H, d), 2.85 (1H, dd, $J = 16, 7$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J = 16, 5$ Hz), 1.84 - 1.57 (7H, m), 1.39 (9H, s), 1.34 - 1.05 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 11:

(3R)-6-Циклохексил-3-{3-[(диметиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(диметиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат (Получаване 10) (2.35 g, 5.97 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе обработен с трифлуорооцетна киселина (2 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от дихлорометан. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол (98 : 2), като бе получено съединението от заглавието (1.27 g).

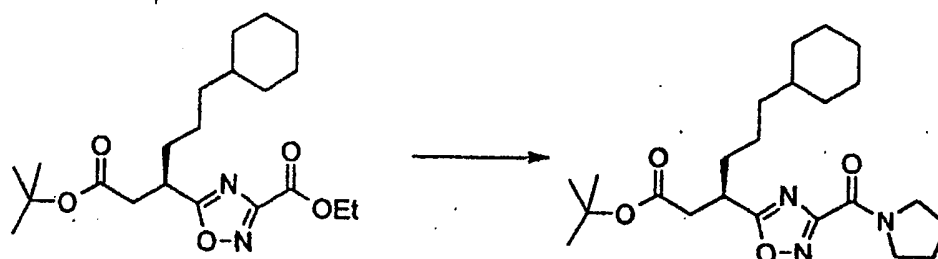
MS : 360 (MNa^+), 355 (MNH_4^+).

Анализ: Намерено C, 60.63; H, 8.16; N, 12.30 %; $C_{17}H_{27}N_3O_4$ изисква C, 60.51; H, 8.07; N, 12.45 %.

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.45 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.91 (3H, s), 2.76 (2H, m), 1.73 - 1.52 (7H, m), 1.30 - 1.02 (8H, m), 0.80 (2H, m).

Получаване 12:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(1-пиролидинилкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат



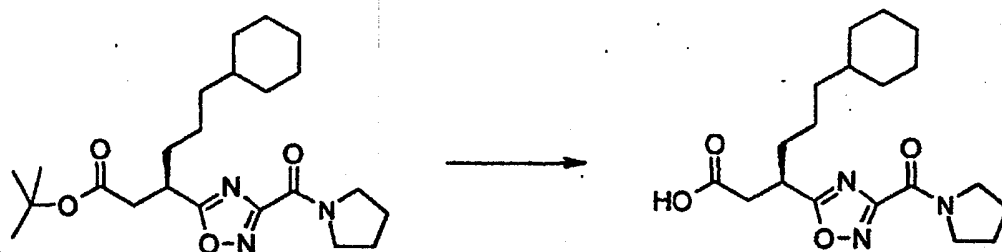
Разтвор от етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат, (Получаване 3) (300 mg, 0.76 mmol) в етанол (4 ml), бе обработен с пиролидин (0.63 ml, 7.60 mmol) прибавен на капки, и полученият разтвор бе нагряван 9 h при 60 °C. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : етилацетат (4 : 1), до получаване на съединението от заглавието като бледожълто масло (360 mg).

MS : 420 (MH^+), 437 (MNH_4^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.71 (4H, m), 3.50 (1H, m), 2.86 (1H, dd, $J = 16, 8$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 16, 3$ Hz), 1.96 (4H, m), 1.74 - 1.55 (7H, m), 1.38 (9H, s), 1.33 - 1.04 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 13:

(3R)-6-Циклохексил-3-[3-(1-пиролидинилкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина



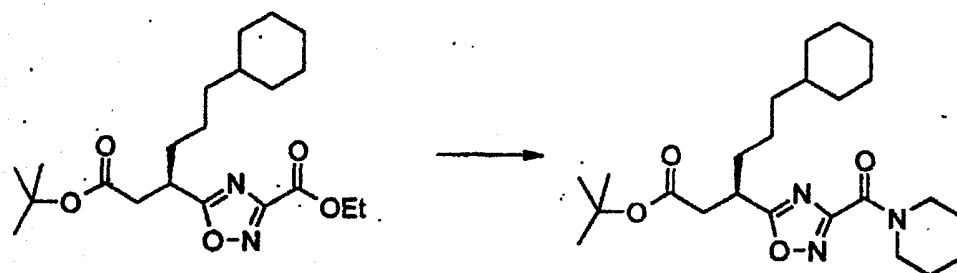
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(1-пиридинилкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 12) (356 mg, 0.85 mmol) в дихлорометан (4 ml), бе обработен с трифлуорооцетна киселина (1 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен до получаване на съединението от заглавието (288 mg).

MS : 364 (MH^+), 381 (MNH_4^+).

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 3.83 - 3.45 (5H, m), 2.94 (1H, dd, $J = 16, 8$ Hz), 2.81 (1H, dd, $J = 16, 4$ Hz), 1.98 (4H, m), 1.87 - 1.54 (7H, m), 1.44 - 1.06 (8H, m), 0.88 (2H, m).

Получаване 14:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(1-пиперидинилкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат



Разтвор от етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (300 mg, 0.76 mmol) в етанол (4 ml), бе обработен с пиперидин (0.75 ml, 7.60 mmol) прибавен на капки, и получената смес бе нагрявана при 60 °C в азотна атмосфера 9 h. Сместа бе охладена и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография

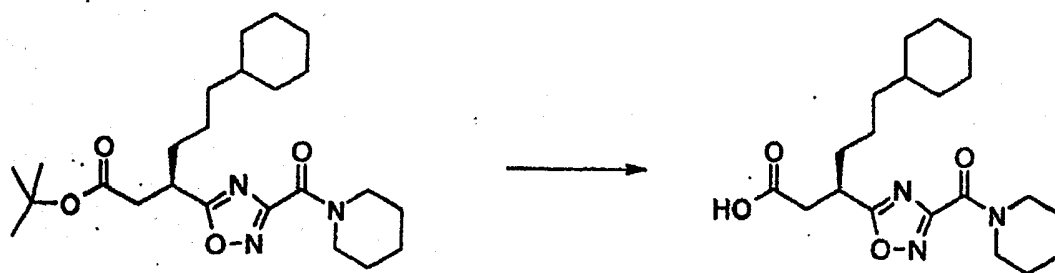
върху силикагел и елуиране с дихлорометан : етилацетат (80 : 20), като бе получено съединението от заглавието като бледожълто масло (334 mg).

MS : 434 (MH^+), 451 (MNH_4^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.72 (2H, m), 3.48 (3H, m), 2.84 (1H, dd, $J = 14, 8$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J = 14, 4$ Hz), 1.86 - 1.53 (13H, m), 1.39 (9H, s), 1.33 - 1.05 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 15:

(3R)-6-Циклохексил-3-[3-(1-пиперидинилкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(1-пиперидинилкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 14) (334 mg, 0.77 mmol) в дихлорометан (4 ml), бе обработен с трифлуорооцетна киселина (1 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен до получаване на съединението от заглавието като бежово твърдо вещество (266 mg).

MS : 378 (MH^+), 395 (MNH_4^+).

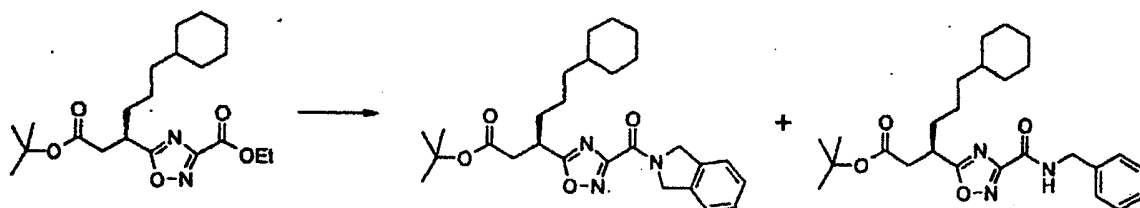
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.73 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.43 (2H, m), 2.97 - 2.75 (2H, m), 1.86 - 1.57 (13H, m), 1.40 - 1.07 (8H, m), 0.87 (2H, m).

Получаване 16a :

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(1,3-дихидро-2H-изоиндол-2-илкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат

Получаване 16b:

трет.-Бутилов (3R)-343-[(бензиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-циклохексилхексаноат



Разтвор от етилов 5-{{(1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил}-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (300 mg, 0.76 mmol) в етанол (4 ml) бе обработен с изоиндолин хидрохлорид (0.59 g, 3.80 mmol) (който също съдържахше бензиламин) и триетиламин (0.74 ml, 5.32 mmol), и получената смес бе нагрявана при 60 °C в азотна атмосфера 16 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : етилацетат (90 : 10). Остатъкът допълнително бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : етилацетат (99 : 1), като бе получено съединението от заглавие 16a (91 mg).

MS : 468 (MH⁺), 485 (MNH₄⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.33 (4H, m), 5.19 (2H, s), 5.04 (2H, s), 3.56 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J = 15, 7 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 15, 3 Hz), 1.90 - 1.58 (7H, m), 1.41 (9H, s), 1.38 - 1.05 (8H, m), 0.83 (2H, m).

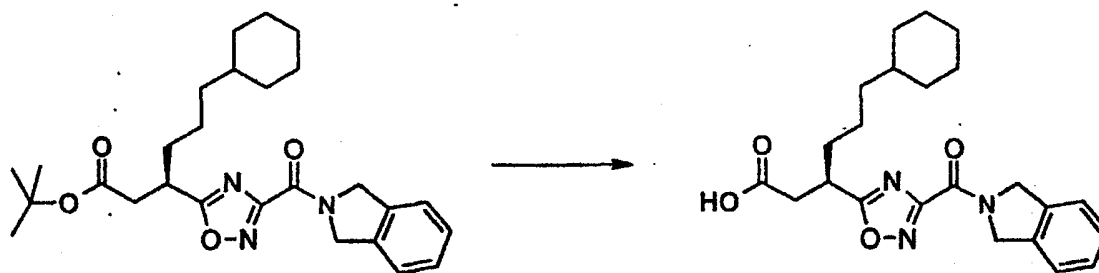
Допълнително елуиране с дихлорометан : етилацетат (95 : 5), даде после съединение 16b (173 mg).

MS : 473 (MNH₄⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.41 - 7.17 (5H, m), 4.66 (2H, d, J = 5 Hz), 3.50 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J = 15, 8 Hz), 2.65 (1H, dd, J = 15, 3 Hz), 1.83 - 1.57 (7H, m), 1.39 (9H, s), 1.34 - 1.04 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 17:

(3R)-6-Циклохексил-3-[3-(1,3-дихидро-2H-изоиндол-2-илкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина



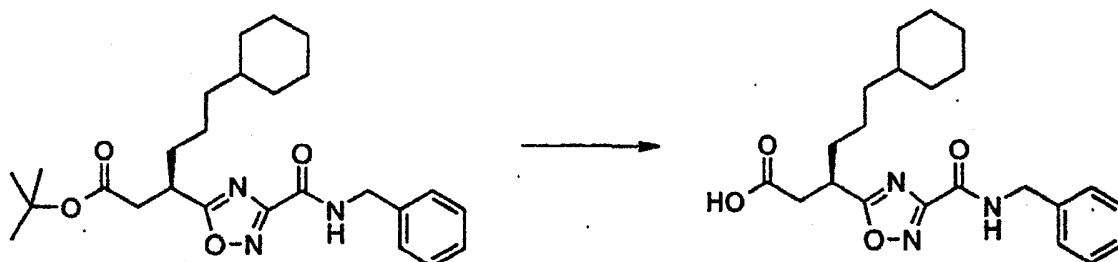
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(1,3-дихидро-2H-изоиндол-2-илкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 16a) (91 mg, 0.19 mmol) в дихлорометан (4 ml), бе обработен с трифлуорооцетна киселина (1 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен до получаване на съединението от заглавието като бежово твърдо вещество (82 mg).

MS : 412 (MH^+), 429 (MNH_4^+).

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 7.46 - 7.25 (4H, m), 5.19 (2H, s), 4.99 (2H, s), 3.62 (1H, m), 2.98 (1H, dd, $J = 17, 9$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 17, 5$ Hz), 2.94 - 2.77 (7H, m), 1.47 - 1.06 (8H, m), 0.90 (2H, m).

Получаване 18 :

(3R)-3-{3-[(Бензиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-циклохексилхексанова киселина



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-3-{3-[(бензиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-циклохексилхексаноат (Получаване 16b) (173 mg, 0.38 mmol) в дихлорометан (4 ml), бе обработен с трифлуорооцетна киселина (1 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и

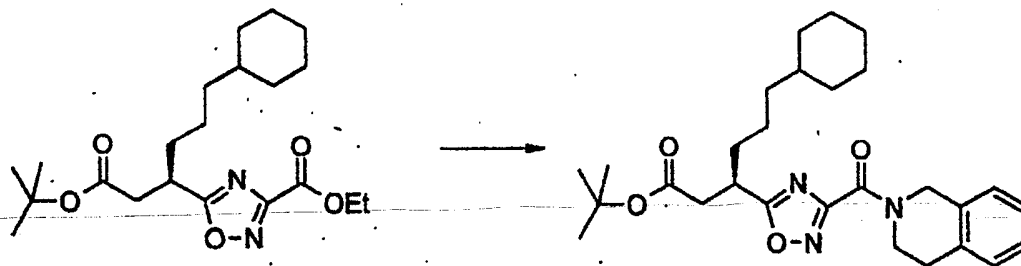
остатъкът дестилиран азеотропно от толуен до получаване на съединението от заглавието като бежово твърдо вещество (155 mg).

MS : 400 (MH^+), 417 (MNH_4^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.40 - 7.20 (5H, m), 4.56 (2H, s), 3.54 (1H, m), 2.93 (1H, dd, $J = 16, 8$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 16, 3$ Hz), 1.83 - 1.67 (7H, m), 1.40 - 1.06 (8H, m), 0.86 (2H, m).

Получаване 19:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[3,4-дихидро-2(1H)-изохинолинкарбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат



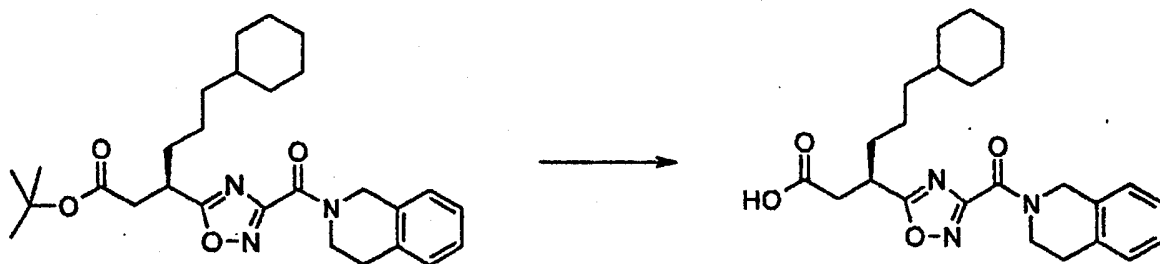
Разтвор от етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (300 mg, 0.76 mmol) в етанол (4 ml), бе обработен с 1,2,3,4-тетрахидроизохинолин (0.95 ml, 7.60 mmol) и получената смес бе нагрявана при 60 °C в азотна атмосфера 9 h. Сместа бе охладена и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : етилацетат (80 : 20). Остатъкът допълнително бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от пентан : етилацетат (90 : 10) последователно изменяща се до пентан : етилацетат (70 : 30), като бе получено съединението от заглавието (343 mg).

MS : 482 (MH^+), 499 (MNH_4^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (смес от ротамери) 7.26 - 6.97 (4H, m), 4.92 (1.2H, s), 4.80 (0.8H, s), 4.00 (0.8H, m), 3.82 (1.2H, m), 3.53 (1H, m), 3.01 - 2.83 (3H, m), 2.67 (1H, dd, $J = 15, 3$ Hz), 1.87 - 1.58 (7H, m), 1.40 (9H, s), 1.36 - 1.08 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 20:

(3R)-6-Циклохексил-3-{3-[3,4-дихидро-2(1H)-изохинолинилкарбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина



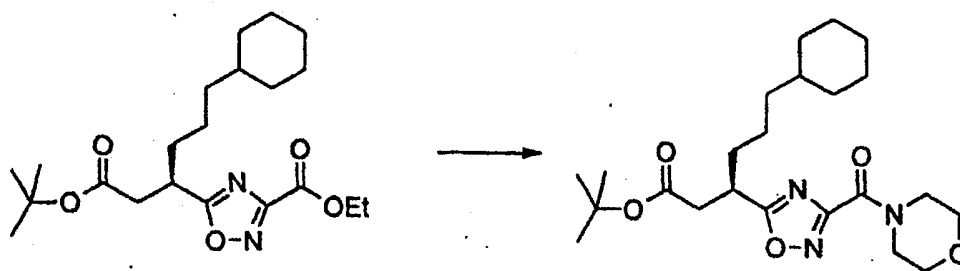
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[3,4-дихидро-2(1H)-изохинолинилкарбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат (Получаване 19) (343 mg, 0.71 mmol) в дихлорометан (4 ml), бе обработен с трифлуороцетна киселина (1 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен до получаване на съединението от заглавието (281 mg).

MS : 426 (MH^+), 443 (MNH_4^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : (смес от ротамери) 7.28 - 7.00 (4H, m), 4.87 (1.2H, s), 4.74 (0.8H, s), 3.99 (0.8H, m), 3.78 (1.2H, m), 3.57 (1H, m), 3.05 - 2.78 (4H, m), 1.86 - 1.57 (7H, m), 1.45 - 1.08 (8H, m), 0.87 (2H, m).

Получаване 21:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-(4-морфолинилкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат



Разтвор от етилов 5-{(1R)-1-[2-(трет.-бutoкси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил}-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (300 mg, 0.76 mmol) в етанол (4 ml), бе охладен до 0 °C, след това обработен с

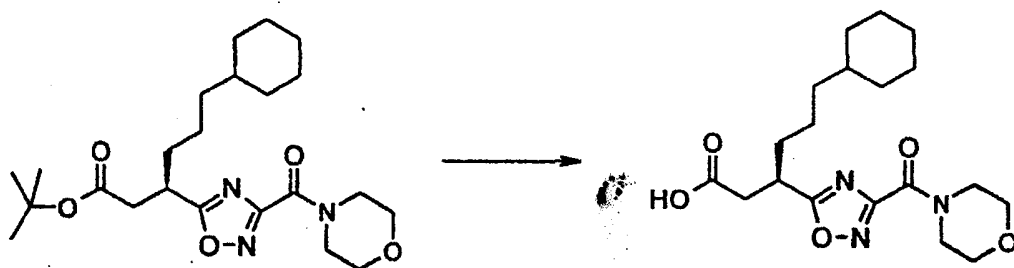
морфолин (0.066 ml, 7.60 mmol). Получената смес бе затоплена до стайна температура и разбърквана в азотна атмосфера 17 h. Прибавен бе допълнително морфолин (0.53 ml, 6.08 mmol) и сместа бе нагрявана 8 h до 60 °C. Сместа бе охладена и разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : етилацетат (80 : 20) до получаване на съединението от заглавието като жълто масло (269 mg).

MS : 436 (MH^+), 453 (MNH_4^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (4H, m), 3.67 (4H, m), 3.49 (1H, m). 2.84 (2H, dd, $J = 14, 8\text{ Hz}$), 2.65 (1H, dd, $J = 14, 3\text{ Hz}$), 1.84 - 1.57 (7H, m), 1.39 (9H, s), 1.33 - 1.06 (8H, m), 0.81 (2H, m).

Получаване 22:

(3R)-6-Циклохексил-3-[3-(4-морфолинилкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина



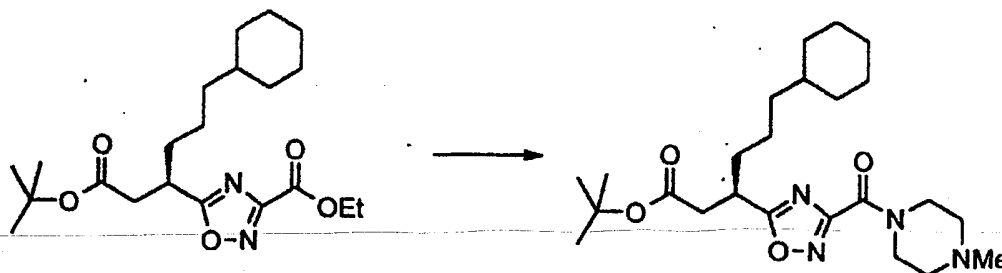
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(4-морфолинилкарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 21) (269 mg, 0.62 mmol) в дихлорометан (4 ml), бе обработен с трифлуорооцетна киселина (1 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен до получаване на съединението от заглавието (219 mg).

MS : 380 (MH^+), 397 (MNH_4^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (4H, m), 3.68 (4H, m), 3.54 (1H, m), 3.00 (1H, dd, $J = 14, 8\text{ Hz}$), 2.78 (1H, dd, $J = 14, 3\text{ Hz}$), 1.88 - 1.57 (7H, m), 1.40 - 1.04 (8H, m), 0.85 (2H, m).

Получаване 23:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат



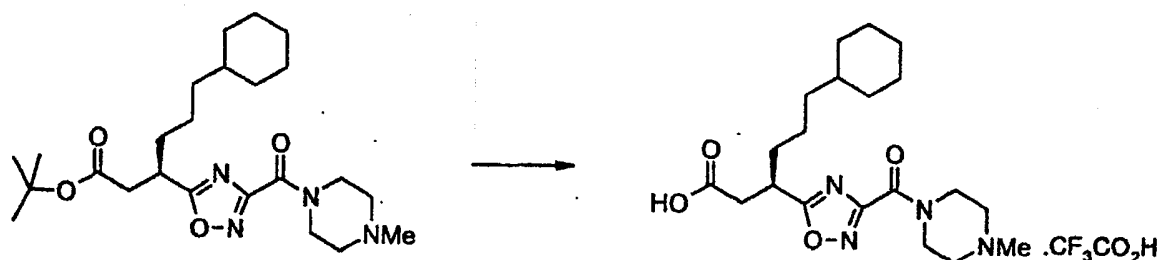
Разтвор от етилов 5-{(1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил}-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (300 mg, 0.76 mmol) в етанол (4 ml), бе обработен с 1-метилпиперазин (0.84 ml, 7.60 mmol) и получената смес бе нагрявана при 60 °C в азотна атмосфера 16 h. Сместа бе охладена и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : метанол (98 : 2) последователно изменяща се до дихлорометан : метанол (95 : 5), като бе получено съединението от заглавието (312 mg).

MS : 449 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.80 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.47 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.54 - 2.36 (4H, m), 2.30 (3H, s), 1.85 - 1.54 (7H, m), 1.37 (9H, s), 1.33 - 1.04 (8H, m), 0.81 (2H, m).

Получаване 24:

(3R)-6-Циклохексил-3-{3-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина трифлуороацетат



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(4-метил-1-пиперазинил)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат (Получаване 23)

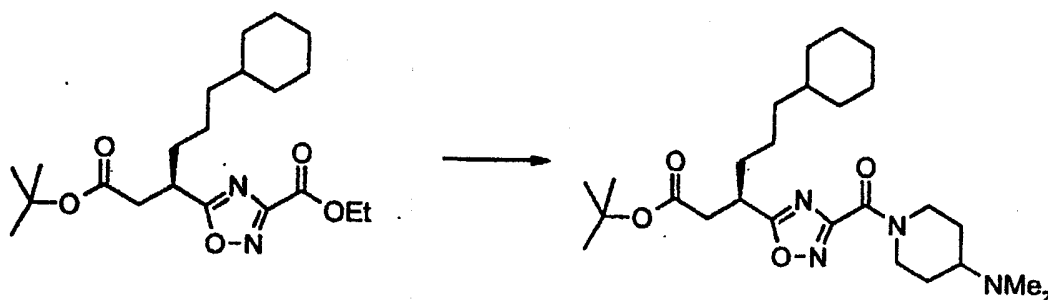
(312 mg, 0.70 mmol) в дихлорометан (4 ml), бе обработен с трифлуорооцетна киселина (1 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен до получаване на съединението от заглавието като бяла пана (320 mg).

MS : 393 (MH⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 4.03 (4H, br m), 3.56 (1H, m), 3.41 (4H, m), 2.98 - 2.78 (5H, m), 1.83 (7H, m), 1.40 - 1.12 (8H, m), 0.87 (2H, m).

Получаване 25:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-{[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат



Разтвор от етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (800 mg, 2.03 mmol) в етанол (10 ml), бе обработен с N,N-диметил-N-(4-пиперидинил)амин (1.23 g, 9.61 mmol) и получената смес бе нагрявана при кипене под обратен хладник в азотна атмосфера 3 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разпределен между етилацетат и вода. Слоеве бяха сепарирани и водният слой бе екстрахиран с етилацетат. Обединените органични слоеве бяха промити последователно с вода и солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол (90 : 10) до получаване на остатък, който допълнително бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан :

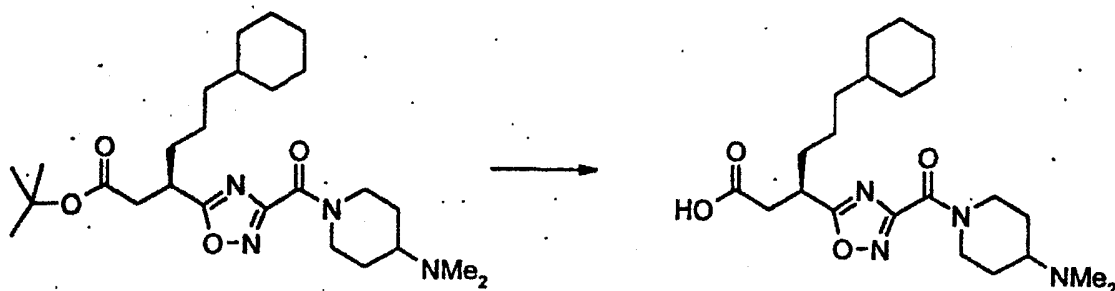
метанол : 0.88 амоняк (90 : 10 : 0.5), при което бе получено съединението от заглавието като жълто масло (653 mg).

MS : 477 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.77 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.92 - 2.60 (4H, m), 2.40 (6H, s), 2.04 - 1.50 (9H, m), 1.40 (9H, s), 1.36 - 1.07 (10H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 26:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-{[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина трифлуороацетат



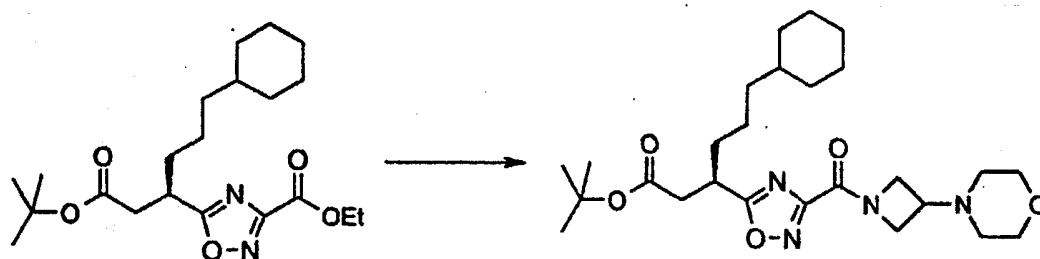
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-{[4-(диметиламино)-1-пиперидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат (Получаване 25) (652 mg, 1.37 mmol) в дихлорометан (15 ml), бе охладен до 0 °C и обработен с трифлуорооцетна киселина (5 ml). Получената смес бе разбърквана 2 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (90 : 10 : 1) последователно изменяща се до дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (70 : 30 : 2), при което бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (702 mg).

MS : 421 (MH⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 4.80 (1H, m), 4.09 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.22 (2H, m), 2.93 (1H, m), 2.83 - 2.60 (8H, m), 2.20 - 2.00 (2H, m), 1.82 - 1.54 (9H, m), 1.41 - 1.07 (8H, m), 0.87 (2H, m).

Получаване 27:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-{[3-(4-морфолинил)-1-азетидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат



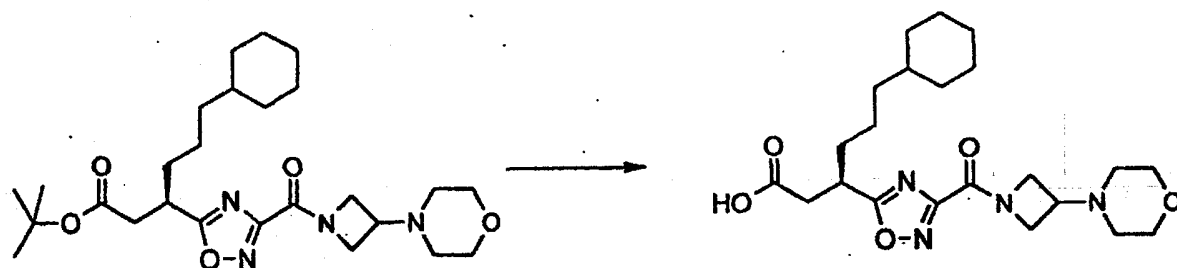
Разтвор от етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил}-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (1.00 g, 2.54 mmol) в етанол (10 ml) бе обработен с 4-(3-азетидинил)морфолин дихидрохлорид (2.72 g, 12.6 mmol) и триетиламин (2.56 g, 25 mmol), и получената смес бе нагрявана при кипене под обратен хладник в азотна атмосфера 24 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разпределен между етилацетат и вода. Слоевете бяха сепарирани и водният слой бе екстрахиран с етилацетат. Обединените органични слоеве бяха промити последователно с вода и солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : метанол (97 : 3) последователно изменяща се до дихлорометан : метанол (95 : 5), при което бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (1.32 g).

MS : 491 (MH^+), 508 (MNH_4^+).

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 4.64 (1H, m), 4.43 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.73 (4H, m), 3.52 (1H, m), 3.31 (1H, m), 2.84 - 2.66 (2H, m), 2.45 (4H, m), 1.85 - 1.55 (7H, m), 1.46 - 1.05 (17H, m), 0.86 (2H, m).

Получаване 28:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-{[3-(4-морфолинил)-1-азетидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина трифлуороацетат



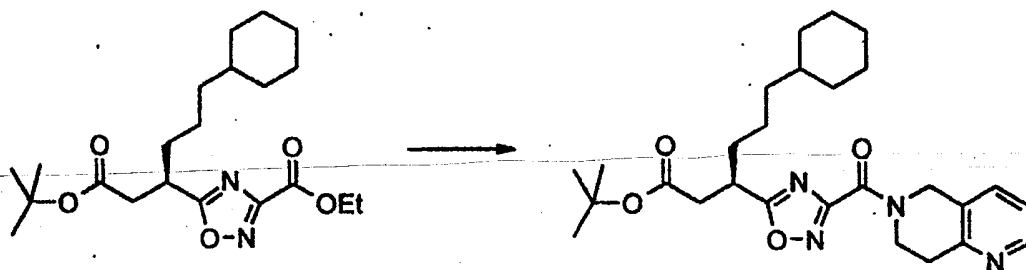
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[3-(4-морфолинил)-1-азетидинил]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат (Получаване 27) (1.32 g, 2.70 mmol) в дихлорометан (15 ml) бе охладен до 0 °C и обработен с трифлуорооцетна киселина (5 ml). Получената смес бе разбърквана 3 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен (x3), после от дихлорометан, до получаване на съединението от заглавието като бяла пяна (1.31 g).

MS : 435 (MH⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 4.86 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.39 (1H, m), 4.14 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.56 (1H, m), 3.37 - 3.17 (5H, m), 2.93 (1H, dd, J = 13, 8 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 13, 3 Hz), 1.83 - 1.59 (7H, m), 1.39 - 1.09 (8H, m), 0.86 (2H, m).

Получаване 29:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[7,8-дихидро[1,6]нафтиридин-6(5H)-илкарбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат



Разтвор от етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (300 mg, 0.76 mmol) в етанол (4 ml) бе обработен с 5,6,7,8-тетрахидро[1,6]нафтиридин дихидрохлорид (Chem.Pharm.Bull.; 32; 7; 1984; 2522 - 2529) (0.79 g, 3.80 mmol) и триетиламин (1.27 ml, 9.13 mmol) и получената смес бе нагрявана при 60°C в азотна атмосфера 16 h. Сместа бе охладена и

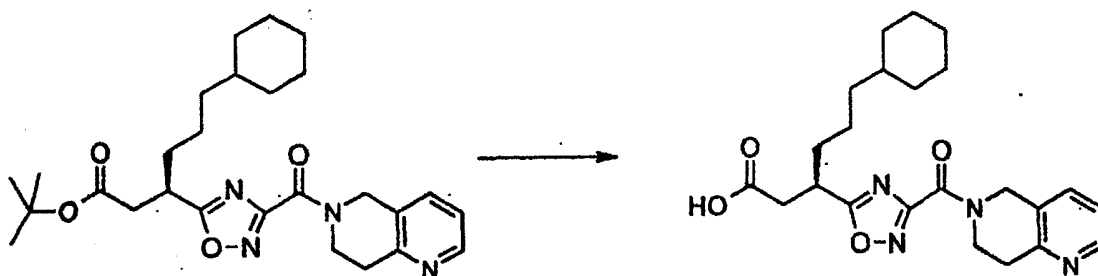
разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : етилацетат (90 : 10), последователно изменяща се до дихлорометан : етилацетат (50 : 50), като бе получено съединението от заглавието (281 mg).

MS : 483 (MH^+), 505 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : (смес от ротамери) 8.44 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.48 (0.67H, d, $J = 6$ Hz), 7.33 (0.33H, d, $J = 6$ Hz), 7.20 - 7.10 (1H, m), 4.92 (1.34H, s), 4.83 (0.66H, s), 4.13 (0.66H, t, $J = 5$ Hz), 3.94 (1.34H, t, $J = 5$ Hz), 3.52 (1H, m), 3.13 (2H, m), 2.87 (1H, dd, $J = 14, 7$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 14, 3$ Hz), 1.85 - 1.56 (7H, m), 1.39 (9H, d), 1.35 - 1.04 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 30:

(3R)-6-Циклохексил-3-{3-[7,8-дихидро[1,6]нафтиридин-6(5H)-илкарбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина трифлуороацетат



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[7,8-дихидро[1,6]нафтиридин-6(5H)-илкарбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат (Получаване 29) (281 mg, 0.58 mmol) в дихлорометан (4 ml) бе обработен с трифлуорооцетна киселина (1 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен до получаване на съединението от заглавието (245 mg).

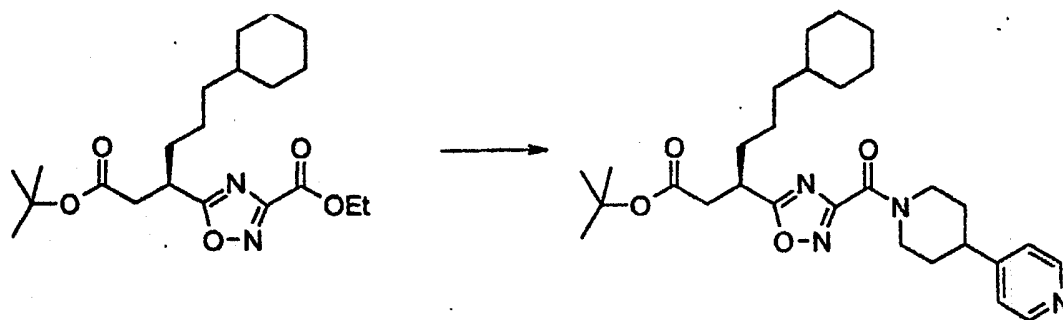
MS : 427 (MH^+).

^1H -NMR (CD_3OD) δ : (смес от ротамери) 8.56 (1H, d, 5 Hz), 8.17 (0.67H, d, $J = 8$ Hz), 8.01 (0.33H, d, $J = 8$ Hz), 7.73 - 7.56 (1H, m), 5.05 (1.34H, s), 5.00

(0.66H, s), 4.16 (0.66H, m), 4.01 (1.34H, m), 3.59 (1H, m), 3.24 (2H, m), 3.04 - 2.76 (2H, m), 1.92 - 1.55 (7H, m), 1.46 - 1.06 (8H, m), 0.87 (2H, m).

Получаване 31:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-{[4-(4-пиридинил)-1-пиперидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат



Разтвор от етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (0.50 g, 1.27 mmol) в етанол (10 ml) бе обработен с 4-(4-пиридинил)пиперидин (Monatsh.Chem.; 3; 1882; 867) (0.41 g, 2.54 mmol) и получената смес бе нагрявана при кипене под обратен хладник в азотна атмосфера 72 h. Прибавен бе допълнителен 4-(4-пиридинил)пиперидин (0.21 g, 1.27 mmol) и сместа бе нагрявана при кипене под обратен хладник 24 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разпределен между етилацетат и вода. Слоевете бяха сепарирани и водният слой екстрахиран с етилацетат. Обединените органични слоеве бяха промити последователно с вода и солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : метанол (99 : 1) последователно изменяща се до дихлорометан : метанол (95 : 5), като бе получено съединението от заглавието като бледожълто масло (0.39 g).

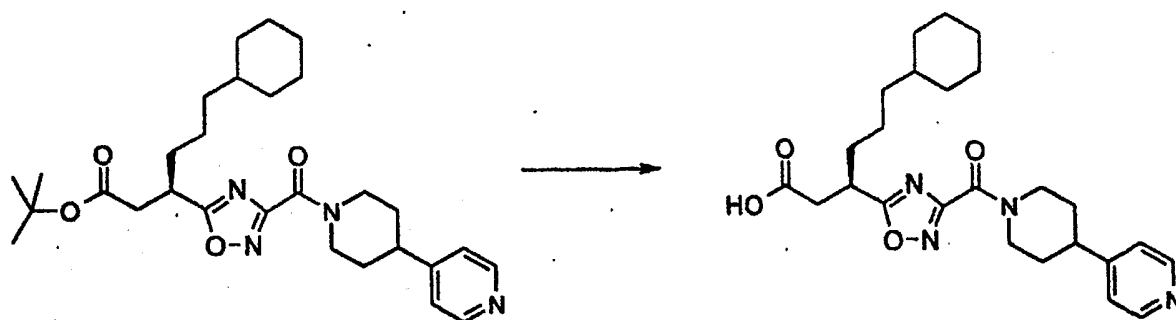
MS : 511 (MH⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 8.44 (2H, d, J = 4 Hz), 7.35 (2H, d, J = 4 Hz), 4.79 (1H, m), 4.00 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.00 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J =

14, 8 Hz), 2.75 (1H, dd, 14, 5 Hz). 2.02 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.83 - 1.58 (9H, m), 1.44 - 1.09 (17H, m), 0.86 (2H, m).

Получаване 32:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-{[4-(4-пиридинил)-1-пиперидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина



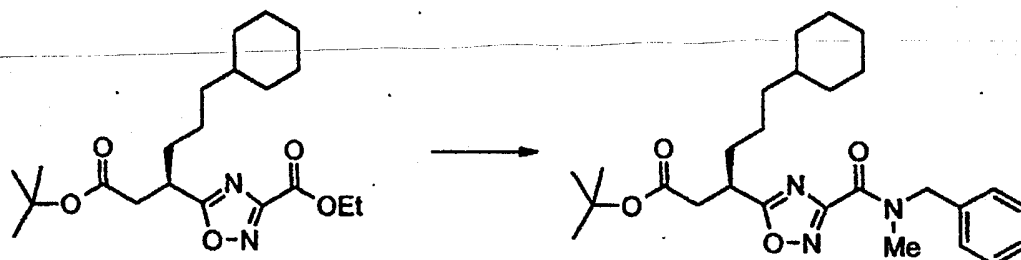
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-{[4-(4-пиридинил)-1-пиперидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат (Получаване 31) (376 mg, 0.74 mmol) в дихлорометан (15 ml) бе охладен до 0 °C и обработен с трифлуорооцетна киселина (5 ml). Получената смес бе разбърквана 3 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен (x3), после от дихлорометан. Добавен бе наситен разтвор на натриев карбонат към остатъка, докато бе постигнато pH 12, последван от прибавяне на капки на воден разтвор на лимонена киселина (10 % т/о), докато pH стана 3.5. Разтворът след това бе разреден с вода и екстрахиран с етилацетат (x3). Обединените органични слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (310 mg).

MS: 455 (MH⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 8.44 (2H, d, J = 4 Hz), 7.36 (2H, d, J = 4 Hz), 4.78 (1H, m), 3.97 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.06 - 2.75 (4H, m), 2.01 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.83 - 1.56 (9H, m), 1.40 - 1.04 (8H, m), 0.85 (2H, m).

Получаване 33:

трет.-Бутилов (3R)-3-(3-{[бензил(метил)амино]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-циклохексилхексаноат



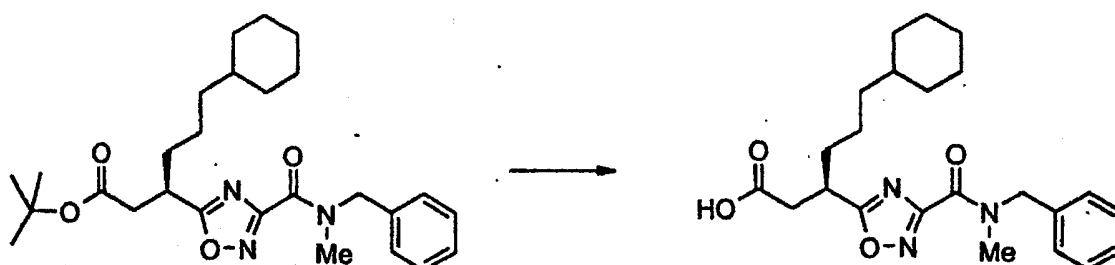
Разтвор на етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (300 mg, 0.76 mmol) в етанол (4 ml), бе обработен с N-бензил-N-метиламин (0.98 ml, 7.60 mmol) и получената смес бе нагрявана при 60 °C в азотна атмосфера 16 h. Сместа бе охладена и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : етилацетат (100 : 0) последователно изменяща се до дихлорометан : етилацетат (95 : 5), като бе получено съединението от заглавието (296 mg).

MS : 470 (MH⁺), 487 (MNH₄⁺).

¹H-NMR(CD₃OD) δ: (смес от ротамери) 7.42 - 7.21 (5H, m), 4.79 (1H, d, J = 15 Hz), 4.63 (1H, d, J = 15 Hz), 3.52 (1H, m), 3.00 (3H, m), 2.90 - 2.67 (2H, m), 1.85 - 1.57 (7H, m), 1.41 - 1.04 (17H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 34:

(3R)-3-(3-{[Бензил(метил)амино]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-циклохексилхексанова киселина



Разтвор на трет.-бутилов (3R)-3-(3-{[бензил(метил)амино]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-циклохексилхексаноат (Получаване 33) (296 mg,

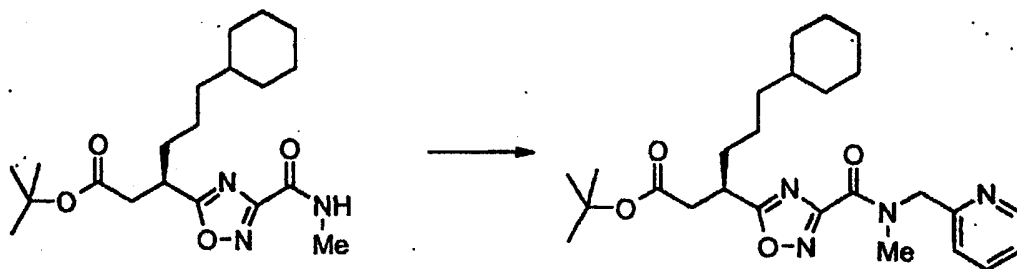
0.63 mmol) в дихлорометан (4 ml), бе обработен с трифлуороцетна киселина (1 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен до получаване на съединението от заглавието (226 mg).

MS : 414 (MH^+), 431 (MNH_4^+).

^1H -NMR (CD_3OD) δ : (смес от ротамери) 7.42 - 7.22 (5H, m), 4.79 (1H, d, $J = 15$ Hz), 4.58 (1H, d, 15 Hz), 3.56 (1H, m), 3.00 (3H, d), 2.97 - 2.73 (2H, m), 1.84 - 1.55 (7H, m), 1.41 - 1.03 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 35:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-{[метил(2-пиридинилметил)-амино]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат



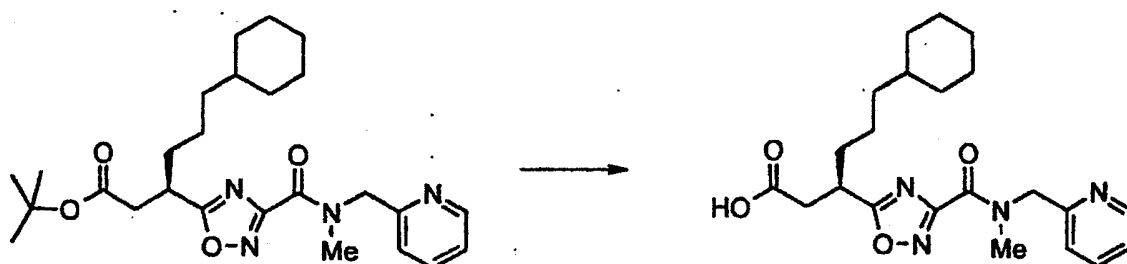
1,1'-Азобис(N,N-диметилформаид) (645 mg, 3.75 mmol) бе добавен към охладен разтвор на трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(метиламино)карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат (Получаване 7) (1.42 g, 3.75 mmol), трибутилфосфин (930 μ l, 3.75 mmol) и 2-хидроксиметилпиридин (240 μ l, 2.50 mmol) в толуен (10 ml) и получената смес бе разбърквана при 0 °C в азотна атмосфера 15 min, после при стайна температура 72 h. Сместа бе филтрувана и разтворителят отстранен от филтрата под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от хексан : етилацетат (90 : 10), последователно изменяща се до хексан : етилацетат (50 : 50), като бе получено съединението от заглавието като бледожълто масло (530 mg).

MS : 472 (MH^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (смес от ротамери) 8.54 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.44 - 7.15 (2H, m), 4.86 (1H, s), 4.79 (1H, s), 3.51 (1H, m), 3.16 (1.5H, s), 3.10 (1.5H, s), 2.84 (1H, m), 2.63 (1H, m), 1.89 - 1.52 (7H, m), 1.36 (9H, d), 1.31 - 1.00 (8H, m), 0.81 (2H, m).

Получаване 36:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-[[метил(2-пиридинилметил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина



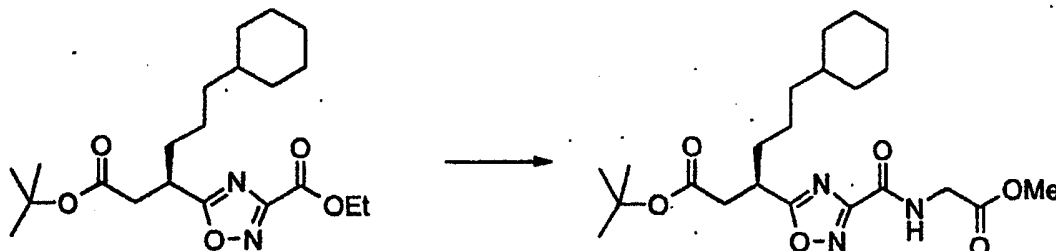
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[метил(2-пиридинилметил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат (Получаване 35) (527 mg, 1.12 mmol) в дихлорометан (20 ml) бе обработен с трифлуорооцетна киселина (10 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 2 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе дестилиран азеотропно от толуен. Остатъкът бе разтворен в наситен воден разтвор на натриев гидрогенкарбонат (3 ml) и рН бе нагласено до рН 4 с воден разтвор на лимонена киселина (10 % т/о). Водната фаза бе екстрахирана с етилацетат (x2) и обединените органични слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като жълто масло (456 mg).

MS : 414 (M^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (смес от ротамери) 8.51 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.47 (0.5H, d, $J = 6$ Hz), 7.40 (0.5H, d, $J = 6$ Hz), 7.23 (1H, m), 4.96 - 4.66 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.10 (3H, d), 3.05 - 2.66 (2H, m), 1.89 - 1.52 (7H, m), 1.40 - 1.01 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 37:

трет.-Бутил (3R)-6-циклохексил-3-(3-{{(2-метокси-2-оксоетил)амино}-карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат



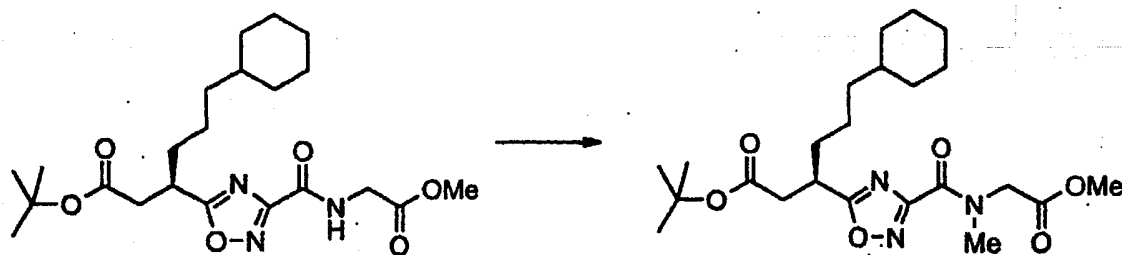
Разтвор от етилов 5-{{(1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил}-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (1.18 g, 3.00 mmol) и триетиламин (1.51 g, 15.00 mmol) в етанол (30 ml), бе обработен с хидрохлорид на глицин метилов естер (1.88 g, 15.00 mmol) и получената смес бе нагрявана при 80 °C в азотна атмосфера 16 h. Сместа бе охладена и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе разпределен между вода и етилацетат. Обединените органични слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от хексан : етилацетат (90 : 10), последователно изменяща се до хексан : етилацетат (50 : 50), като бе получено съединението от заглавието (456 mg).

MS : 455 (MNH₄⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (1H, br t), 4.25 (2H, d, J = 4 Hz), 3.80 (3H, s), 3.51 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J = 14, 9 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 14, 3 Hz), 1.83 - 1.55 (7H, m), 1.38 (9H, s), 1.34 - 1.07 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 38:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-{{(2-метокси-2-оксоетил)(метил)амино}карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат



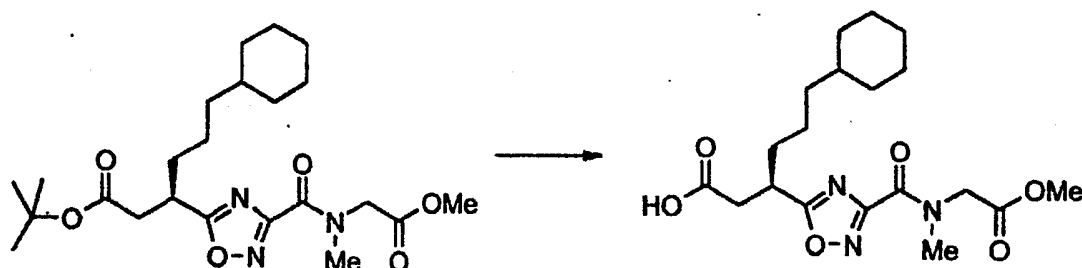
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[2-метокси-2-оксоетил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат (Получаване 37) (440 mg, 1.00 mmol) в безводен диметилсулфоксид (10 ml) бе обработен с йодометан (310 μ l, 5.00 mmol) и цезиев карбонат (975 mg, 3.00 mmol), и получената смес бе нагрявана при 40° в азотна атмосфера 3 h, после разбърквана при стайна температура 17 h. Сместа бе разреждана с вода и екстрахирана с диетилов етер (x3). Обединените органични екстракти бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с хексан : етилацетат (2 : 1), до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (315 mg).

MS : 452 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : (смес от ротамери) 4.36 (1H, s), 4.30 (1H, s), 3.76 (3H, d), 3.51 (1H, m), 3.25 (1.5H, s), 3.20 (1.5H, s), 2.86 (1H, m), 2.66 (1H, m), 1.85 – 1.57 (7H, m), 1.39 (9H, s), 1.34 – 1.04 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 39:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-[[2-метокси-2-оксоетил)(метил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина



Разтвор на трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[2-метокси-2-оксоетил)(метил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат

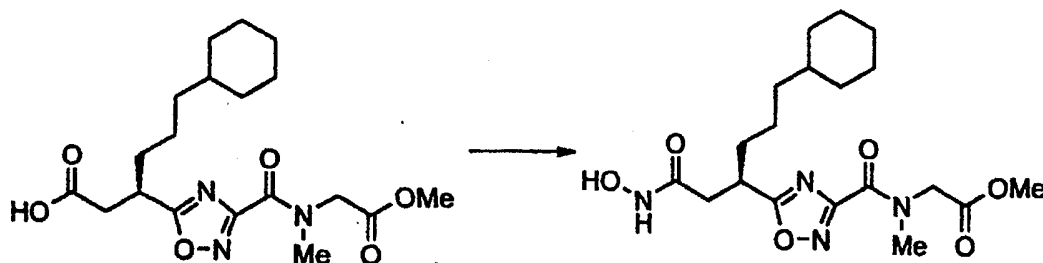
(Получаване 38) (315 mg, 0.70 mmol) в дихлорометан (10 ml) бе обработен с трифлуорооцетна киселина (5 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 2 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с наситен воден разтвор на натриев цитрат и солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като масло (273 mg).

MS : 396 (MH^+), 418 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : (смес от ротамери) 4.26 (1.6H, m), 4.11 (0.4H, m), 3.75 (3H, d), 3.52 (1H, m), 3.21 (3H, d), 3.00 (1H, m), 2.78 (1H, m), 1.89 - 1.41 (7H, m), 1.38 - 0.95 (8H, m), 0.80 (2H, m).

Получаване 40/Пример 41:

Метил 2-[[[(5-[(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]-бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил](метил)амино]ацетат



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[[(2-метокси-2-оксоетил)(метил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 39) (273 mg, 0.70 mmol) и N-метилморфолин (85 μ l, 0.77 mmol) в безводен дихлорометан (10 ml), бе охладен до 0 °C, обработен с изобутилхлороформиат (100 μ l, 0.77 mmol) и получената смес бе разбърквана в азотна атмосфера 30 min. След това бе добавен O-(триметил-силил)хидроксиламин (250 μ l, 2.10 mmol) и сместа бе разбърквана в азотна атмосфера 1 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Сместа бе угасена след това с метанол (10 ml) и разбърквана 10 min. Разтворителят бе отстранен при намалено

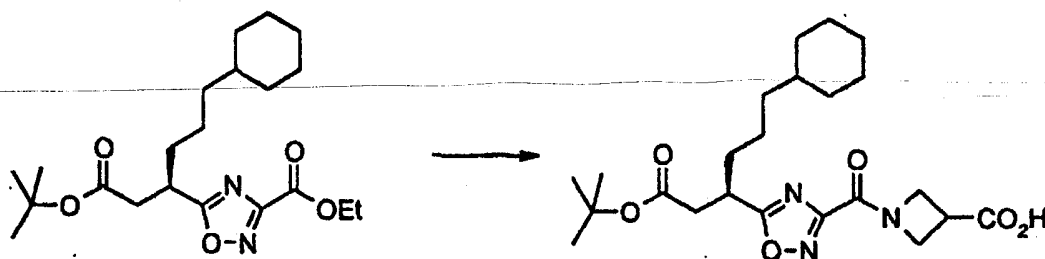
налягане и остатъкът разпределен между етилацетат и вода. Слоевете бяха сепарирани и органичният слой последователно бе промит с вода и солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез HPLC^a до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (187 mg).

MS : 411 (MH⁺), 433 (MNa⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: (смес от ротамери) 4.50 - 4.21 (2H, m), 3.84 - 3.60 (4H, m), 3.32 (1.8H, s), 3.21 (1.2H, s), 2.81 - 2.56 (2H, m), 1.90 - 1.50 (7H, m), 1.40 - 1.03 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 41:

1-[(5-[(1R)-1-[2-(трет.-Бутоксид)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил]-3-азетидинкарбоксилна киселина

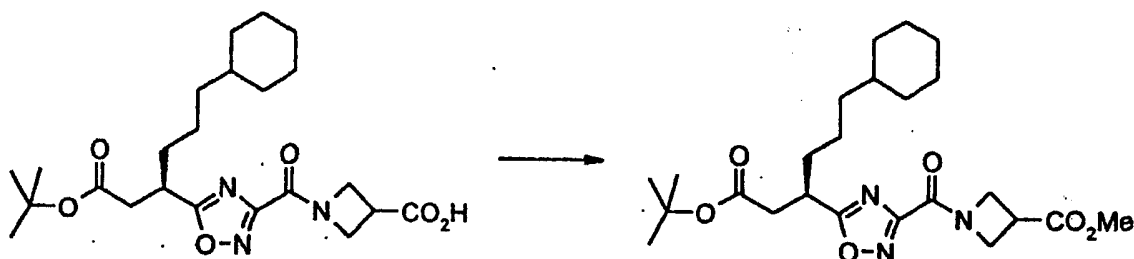


Разтвор от етилов 5-[(1R)-1-[2-(трет.-бутоксид)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил]-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (790 mg, 2.00 mmol) в диметилсулфоксид (25 ml), бе обработен с 3-азетидинкарбоксилна киселина (505 mg, 5.00 mmol) и калиев карбонат (690 mg, 5.00 mmol), и получената смес бе нагрявана при 95 °C в азотна атмосфера 16 h. Сместа бе охладена и обработена със солна киселина (1M, 25 ml), после разреждана допълнително с вода (25 ml) и екстрахирана с етилацетат (x3). Обединените органични слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : метанол (99 : 1), последователно изменяща се до дихлорометан : метанол (90 : 10), и бе получено съединението от заглавието като бледожълто масло (490 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.76 (2H, m), 4.45 (2H, m), 3.64 - 3.43 (2H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 15, 8$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J = 15, 4$ Hz), 1.84 - 1.56 (7H, m), 1.38 (9H, s), 1.34 - 1.03 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 42:

Метилов 1-[(5-[(1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексил-бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил]-3-азетидинкарбоксилат



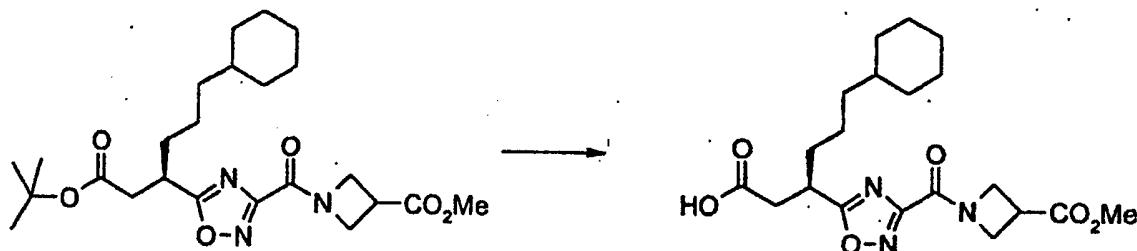
Разтвор от 1-[(5-[(1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексил-бутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил]-3-азетидинкарбоксилна киселина (Получаване 41) (480 mg, 1.07 mmol) и N-метилморфолин (130 μl , 1.17 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе охладен до 0 °C и след това обработен с изобутилхлороформиат (150 μl , 1.17 mmol). Сместа бе разбърквана 30 min при 0 °C, после оставена да се затопли до стайна температура в продължение на 1 h. Сместа бе угасена с метанол (5 ml) и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе разпределен между етилацетат и солна киселина (1M). Обединените органични слоеве бяха промити със солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : етилацетат (95 : 5), последователно изменяща се до дихлорометан : етилацетат (90 : 10), като бе получено съединението от заглавието (230 mg).

MS : 464 (MH^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.73 (2H, m), 4.40 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.52 (2H, m), 2.86 (1H, dd, $J = 15, 8$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 15, 3$ Hz), 1.83 - 1.58 (7H, m), 1.38 (9H, s), 1.33 - 1.06 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 43:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-{[3-(метоксикарбонил)-1-азетидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина



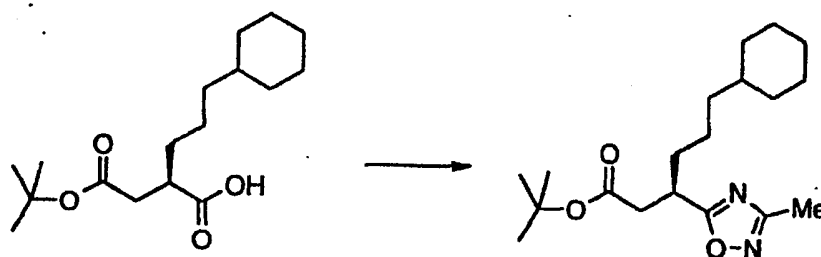
Разтвор на метилов 1-[(5-{(1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)карбонил]-3-азетидинкарбоксилат (Получаване 42) (225 mg, 0.48 mmol) в дихлорометан (8 ml), бе обработен с трифлуорооцетна киселина (4 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 5 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен (x2). Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит последователно с наситен воден разтвор на натриев цитрат и солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като масло (200 mg).

MS : 408 (MH^+), 430 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.73 (2H, m), 4.40 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.53 (2H, m), 3.04 (1H, m), 2.80 (1H, m), 1.87 - 1.41 (7H, m), 1.36 - 1.00 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 44:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат



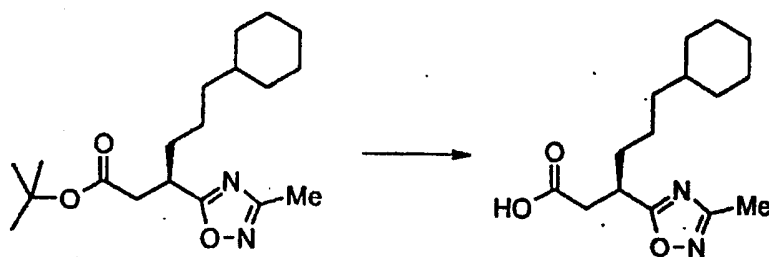
Разтвор от (2R)-2-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина (Получаване 1) (596 mg, 2.00 mmol) в дихлорометан (8 ml) бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (364 mg, 2.25 mol) и разтворът бе разбъркван при стайна температура 15 min. После бе прибавен N-хидрокси-ацетамидин (Chem.Ver.; 17; 1884; 2746) (148 mg, 2.00 mmol) и сместа бе разбърквана 1 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе нагриван неразреден в азотна атмосфера 90 min. Суровият продукт после бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан до получаване на съединението от заглавието (385 mg).

MS : 337 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.41 (1H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 14.8$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J = 14.5$ Hz), 2.36 (3H, s), 1.76 - 1.56 (7H, m), 1.39 (9H, s), 1.32 - 1.04 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 45:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина



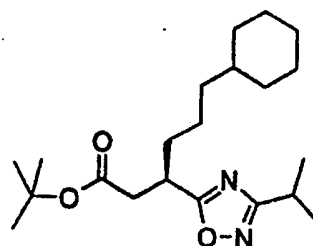
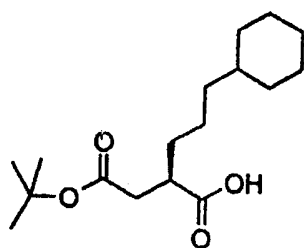
трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат (Получаване 44) (350 mg, 1.04 mmol) бе обработен с трифлуорооцетна киселина (3 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 45 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен, после от дихлорометан до получаване на съединението от заглавието (185 mg).

MS : 298 (MNH_4^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.41 (1H, m), 2.96 (1H, dd, $J = 16, 8$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 16, 6$ Hz), 2.36 (3H, s), 1.80 - 1.40 (7H, m), 1.35 - 0.93 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 46:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат



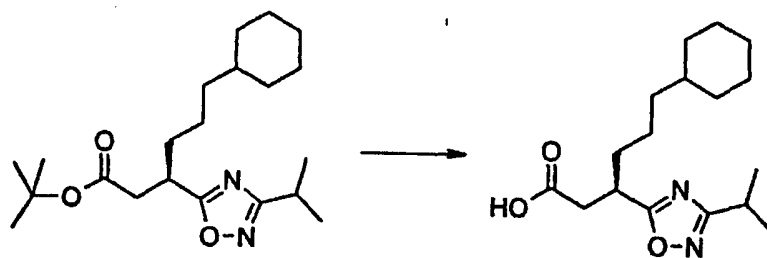
Разтвор от (2R)-2-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина (Получаване 1) (500 mg, 1.70 mmol) в дихлорометан (30 ml), бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (272 mg, 1.70 mol) и разтворът бе разбъркван при стайна температура 1 h. След това бе прибавен N'-хидрокси-2-метилпропанимидамид (Monatsh.Chem.; 113; 1982; 781 - 792) (174 mg, 1.70 mmol) и сместа бе разбърквана 30 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе нагриван неразреден при 120 °C в азотна атмосфера 18 h. Суровият продукт после бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (250 mg).

MS : 365 (MH^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.42 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.78 (1H, dd, $J = 16, 8$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J = 16, 4$ Hz), 1.70 - 1.57 (7H, m), 1.39 (9H, s), 1.34 - 1.06 (14H, m), 0.81 (2H, m).

Получаване 47:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина



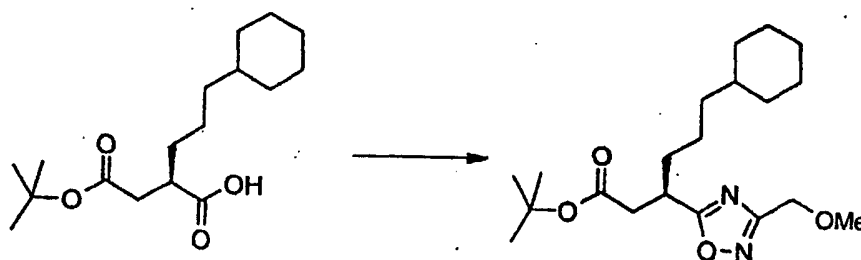
трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат (Получаване 46) (250 mg, 0.69 mmol) бе обработен с трифлуорооцетна киселина (5 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 45 min. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен, после от дихлорометан до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (220 mg).

MS : 309 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.50 (1H, m), 3.09 (1H, m), 2.95 (2H, dd, J = 16, 8 Hz), 2.76 (1H, dd, J = 16, 4 Hz), 1.84 - 1.56 (7H, m), 1.40 - 1.05 (14H, m), 0.81 (2H, m).

Получаване 48:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат



Разтвор от (2R)-2-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина (Получаване 1) (500 mg, 1.70 mmol) в дихлорометан (30 ml) бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (272 mg, 1.70 mol) и разтворът бе разбъркван при стайна температура 1 h. След това бе прибавен N'-хидрокси-2-метоксиетанимидаид (J. Med. Chem.; 40; 8; 1997; 1230 - 1246) (177 mg, 1.70 mmol) и сместа бе разбърквана 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе нагряван неразреден при

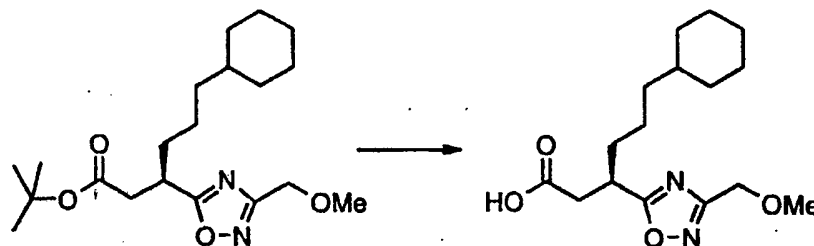
120 °C в азотна атмосфера 2 h. След това суровият продукт бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол (99 : 1), до получаване на съединението от заглавието като масло (350 mg).

MS : 367 (MH^+), 389 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.56 (2H, s), 3.49 (4H, m), 2.84 (1H, dd, $J = 16, 8$ Hz), 2.65 (1H, dd, $J = 16, 5$ Hz), 1.85 - 1.52 (7H, m), 1.40 (9H, s), 1.36 - 1.05 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 49:

(3R)-6-Циклохексил-3-[3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина



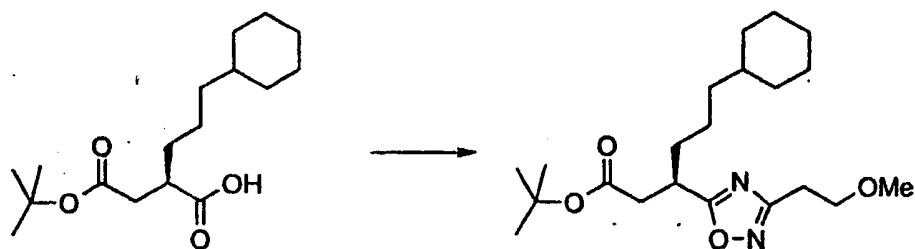
трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 48) (350 mg, 0.96 mmol) бе обработен с трифлуорооцетна киселина (3 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 2 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен, после от дихлорометан до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (250 mg).

MS : 311 (MH^+), 333 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.57 (2H, s), 3.50 (4H, m), 3.00 (1H, m), 2.89 (1H, m), 1.90 - 1.51 (7H, m), 1.40 - 1.01 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 50:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат



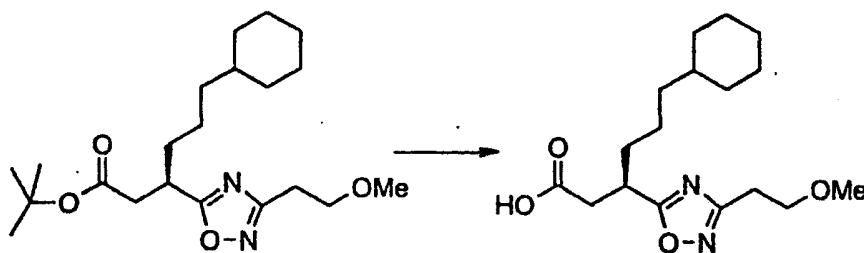
Разтвор от (2R)-2-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина (Получаване 1) (500 mg, 1.70 mmol) в дихлорометан (30 ml) бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (272 mg, 1.70 mmol) и разтворът бе разбъркван при стайна температура 1 h. След това бе прибавен N'-хидрокс-3-метоксипропанимидаид (J. Amer. Chem. Soc.; 80; 1958; 3769 - 3771) (201 mg, 1.70 mmol) и сместа бе разбърквана 1 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе нагряван неразреден при 120 °C в азотна атмосфера 2 h. Суровият продукт след това бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол (99 : 1), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (410 mg).

MS : 381 (MH⁺), 403 (MNa⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.73 (2H, t, J = 6 Hz), 3.42 (1H, m), 3.34 (3H, s), 2.98 (2H, t, J = 6 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 16, 9 Hz), 2.61 (1H, dd, J = 16, 5 Hz), 1.79 - 1.54 (7H, m), 1.38 (9H, s), 1.32 - 1.03 (8H, m), 0.81 (2H, m).

Получаване 51:

(3R)-6-Циклохексил-3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексана-нова киселина



трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадиа-зол-5-ил]хексаноат (Получаване 50) (410 mg, 1.08 mmol) бе обработен с трифлуорооцетна киселина (3 ml) и получената смес бе разбърквана при

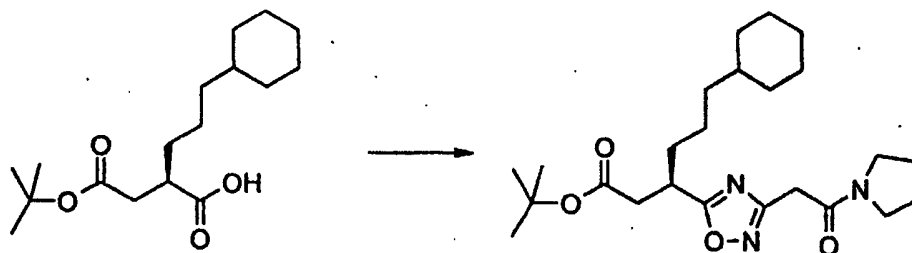
стайна температура в азотна атмосфера 1 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен, после от дихлорометан до получаване на съединението от заглавието (250 mg).

MS : 325 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.46 (1H, br s), 2.77 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3.48 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.07 - 2.87 (3H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 16, 5$ Hz), 1.86 - 1.53 (7H, m), 1.38 - 1.02 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 52 :

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[2-оксо-2-(1-пиридинил)етил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат



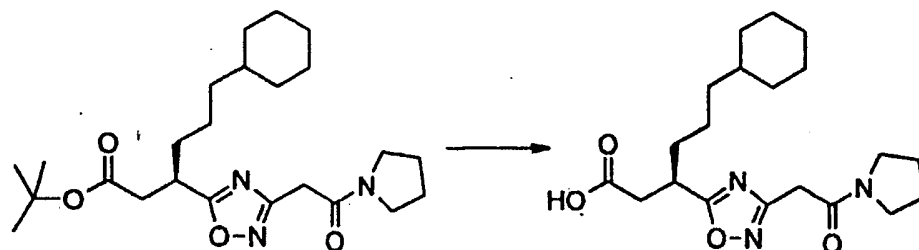
Разтвор от (2R)-2-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина (Получаване 1) (500 mg, 1.70 mmol) в дихлорометан (30 ml), бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (272 mg, 1.70 mmol) и разтворът бе разбъркван при стайна температура 1 h. След това бе прибавен N'-хидрокси-3-оксо-3-(1-пиридинил)пропанимид (патент на FR № 73-36858 731016) (291 mg, 1.70 mmol) и сместа бе разбърквана 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе нагряван неразреден при 110 °C в азотна атмосфера 2 h. Суровият продукт след това бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол (99 : 1), до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (309 mg).

MS : 434 (MH^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76 (2H, s), 3.56 - 3.39 (5H, m), 2.80 (1H, dd, $J = 15, 8$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J = 15, 4$ Hz), 1.97 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.81 - 1.58 (7H, m), 1.41 - 1.05 (17H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 53:

(3R)-6-Циклохексил-3-{3-[2-оксо-2-(1-пирролидинил)етил]-1,2,4-оксадиа-
зол-5-ил}хексанова киселина



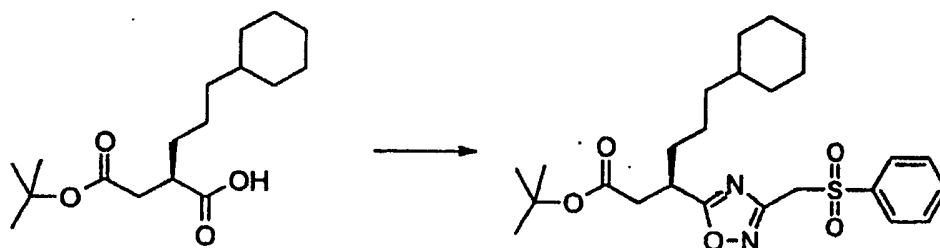
трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[2-оксо-2-(1-пирролидинил)етил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат (Получаване 52) (309 mg, 0.71 mmol) бе обработен с трифлуороцетна киселина (2 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 2 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен до получаване на съединението от заглавието като бледожълто масло (200 mg).

MS : 378 (MH^+), 400 (MNa^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.83 (2H, s), 3.64 - 3.40 (5H, m), 2.93 (1H, dd, $J = 17, 8$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 17, 5$ Hz), 2.11 - 1.50 (11H, m), 1.43 - 1.02 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 54:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(фенилсулфонил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат



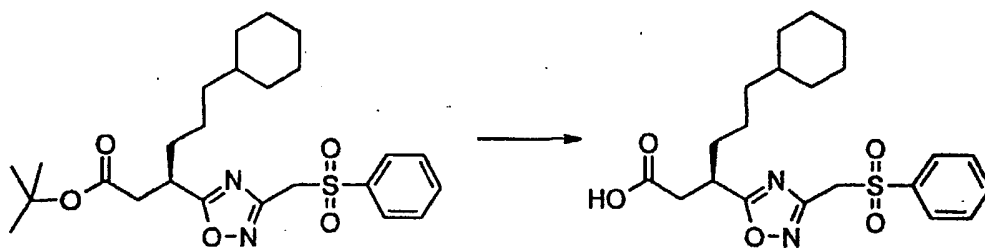
Разтвор от (2R)-2-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина (Получаване 1) (300 mg, 1.00 mmol) в дихлорометан (15 ml) бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (162 mg, 1.00 mmol) и разтворът бе разбъркван при стайна температура 2 h. След това бе прибавен N'-хидрокси-2-(фенилсулфонил)етанимидамид (J. Heterocycl. Chem.; 16; 1979; 1197 - 1200) (214 mg, 1.00 mmol) и сместа бе разбърквана 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе нагриван неразреден при 130 °C в азотна атмосфера 2 h. Суровият продукт след това бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол (99 : 1), като бе получено съединението от заглавието (78 mg).

MS : 499 (MNa⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.83 (2H, d, J = 7 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 7, 7 Hz), 7.54 (2H, dd, J = 7, 7 Hz), 4.52 (2H, s), 3.43 (1H, m), 2.78 (1H, dd, J = 16, 9 Hz), 2.60 (1H, dd, J = 16, 5 Hz), 1.78 - 1.58 (7H, m), 1.40 (9H, s), 1.30 - 1.06 (8H, m), 0.85 (2H, m).

Получаване 55:

(3R)-6-Циклохексил-3-{3-[(фенилсулфонил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина



трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(фенилсулфонил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат (Получаване 54) (78 mg, 0.16 mmol) бе обработен с трифлуороцетна киселина (2 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 4 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен, после от дихлорометан до получаване на

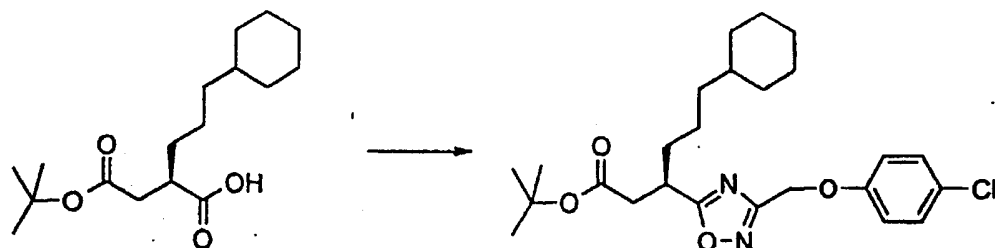
съединението от заглавието като масло, което кристализира при стоеене (60 mg).

MS : 421 (MH^+), 438 (MNH_4^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.80 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 7, 7\text{Hz}$), 7.53 (2H, dd, $J = 7, 7$ Hz), 4.53 (2H, s), 3.45 (1H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 16, 9$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 5$ Hz), 1.80 - 1.52 (7H, m), 1.39 - 1.01 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 56:

трет.-Бутилов (3R)-3-{3-[(4-хлорофенокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-циклохексилхексаноат



Разтвор от (2R)-2-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина (Получаване 1) (300 mg, 1.00 mmol) в дихлорометан (15 ml) бе обработен с 1,1'-карбонилдиимидазол (162 mg, 1.00 mmol) и разтворът бе разбъркван при стайна температура 2 h. След това бе прибавен 2-(4-хлорофенокси)-N'-хидроксиетанимидаид (патент US № 97-815671, 970313) (197 mg, 0.98 mmol) и сместа бе разбърквана 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе нагриван неразреден при 120 °C в азотна атмосфера 2 h. Суровият продукт след това бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол (99 : 1), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (220 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.25 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6.93 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.13 (2H, s), 3.48 (1H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 17, 9$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 17, 4$ Hz), 1.81 - 1.57 (7H, m), 1.36 (9H, s), 1.33 - 1.03 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 57:

(3R)-3-{3-[(4-Хлорофенокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-циклохексилхексанова киселина

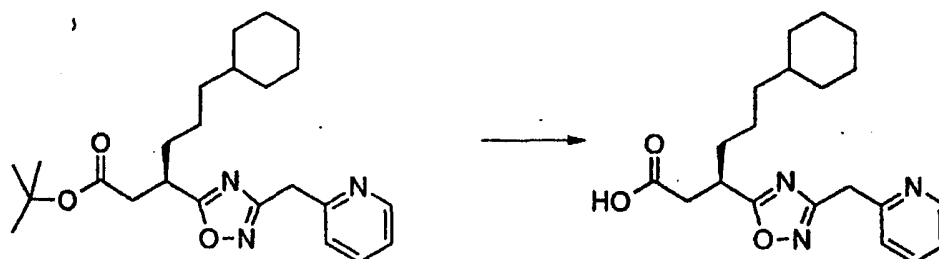
нагряван неразреден при 120 °C в азотна атмосфера 2 h. Суровият продукт след това бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол (99 : 1). Остатъкът допълнително бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с етилацетат : пентан (30 : 70), като бе получено съединението от заглавието като масло (107 mg).

MS : 414 (MNa^+), 436 (MNa^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.55 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 7, 7$ Hz), 7.32 - 7.10 (2H, m), 4.27 (2H, s), 3.45 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 16, 8$ Hz), 2.60 (1H, dd, $J = 16, 5$ Hz), 1.83 - 1.51 (7H, m), 1.41 - 1.00 (17H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 59:

(3R)-6-Циклохексил-3-[3-(2-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина трифлуороацетат



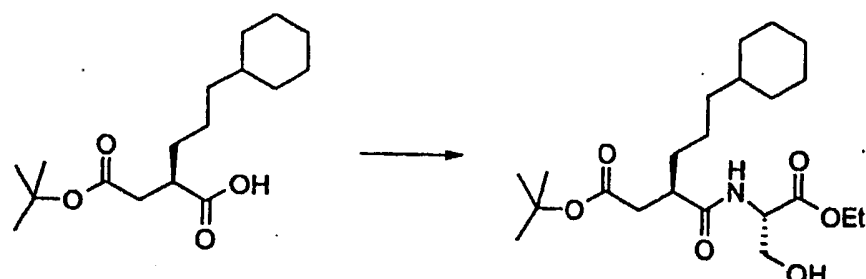
трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(2-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 58) (247 mg, 0.60 mmol) бе обработен с трифлуорооцетна киселина (7 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 4 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен, после от дихлорометан до получаване на съединението от заглавието като масло (262 mg).

MS : 358 (MH^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.75 (1H, d, $J = 5$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 7, 7$ Hz), 7.55 (2H, m), 4.48 (2H, s), 3.49 (1H, m), 2.99 - 2.61 (2H, m), 1.84 - 1.44 (7H, m), 1.42 - 1.00 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 60:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-({[(1S)-2-етокси-1-(хидроксиметил)-2-оксоетил]амино}карбонил)хексаноат



Разтвор от (2R)-2-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина (Получаване 1) (5.00 g, 16.76 mmol) в дихлорометан (75 ml) бе обработен последователно с 1-хидроксibenзотриазол хидрат (2.49 g, 18.43 mmol), етилов естер на серин, хидрохлорид (3.13 g, 18.43 mmol) и N,N-диизопропилетиламин (6.13 ml, 35.19 mmol), и получената смес бе разбърквана при 0 °C в азотна атмосфера 15 min. След това бе прибавен 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (3.53 g, 18.43 mmol) и сместа бе разбърквана 48 h като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Сместа бе разреждана с дихлорометан (200 ml), промита последователно с вода, воден разтвор на лимонена киселина (10 % т/о), наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушена над безводен магнезиев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът после бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от етилацетат : пентан (10 : 90) до (50 : 50), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (5.41 g).

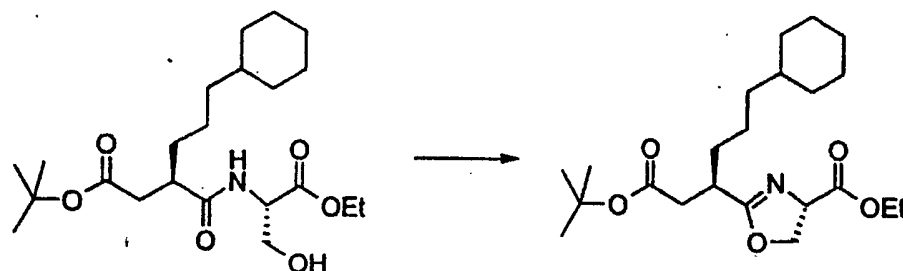
MS : 413 (M⁺).

Анализ: Намерено C, 63.20; H, 9.52; N, 3.27 %; C₂₂H₃₉NO₆·0.33 EtOAc изисква C, 63.28; H, 9.48; N, 3.16 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.50 (1H, br d, J = 6 Hz), 4.60 (1H, m), 4.26 (2H, q, J = 8 Hz), 4.09 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.70 (1H, dd, J = 18, 9 Hz), 2.51 (1H, m), 2.37 (1H, dd, J = 18, 3 Hz), 1.78 - 1.52 (7H, m), 1.50 - 1.02 (20H, m), 0.85 (2H, m).

Получаване 61:

Етилов (4S)-2-{{(1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексил-бутил}-4,5-дихидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат

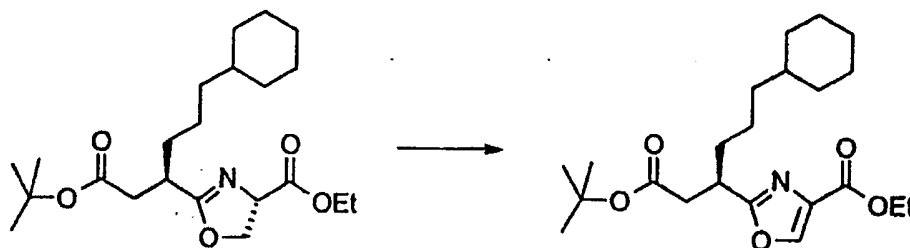


Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-({[(1S)-2-етокси-1-(хидроксиметил)-2-оксоетил]амино}карбонил)хексаноат (Получаване 60) (4.14 g, 10 mmol) в безводен тетраhydroфуран (40 ml), бе обработен с (метоксикарбонилсулфамоил)триетиламониев хидроксид, вътрешна сол [реагент на Burgess] (2.62 g, 11 mmol) и получената смес бе нагрявана при кипене под обратен хладник в азотна атмосфера 1 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от пентан : етилацетат (80 : 20) до (50 : 50), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (3.10 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.69 (1H, m), 4.52 - 4.33 (2H, m), 4.22 (2H, m), 2.87 (1H, m), 2.63 (1H, dd, $J = 16, 7$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J = 16, 6$ Hz), 1.76 - 1.03 (27H, m), 0.85 (2H, m).

Получаване 62:

Етилов 2-{{(1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил}-1,3-оксазол-4-карбоксилат



Суспензия от меден(II) бромид (2.08 g, 9.31 mmol) и хексаметилентетрамин (1.30 g, 9.31 mmol) в дегазиран дихлорометан (25 ml)

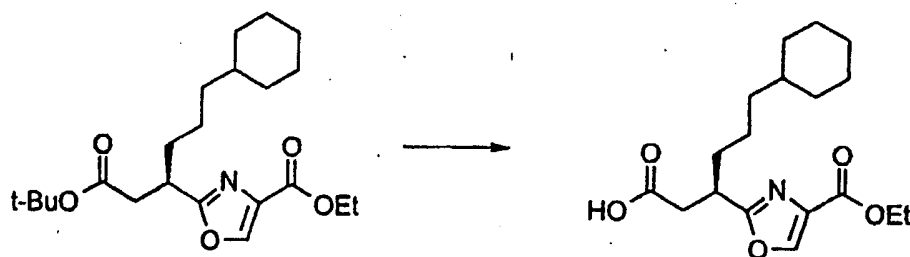
бе обработена с 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (1.39 ml, 9.31 mmol) и след това охладена в студена водна баня и разбърквана 5 min. Тази суспензия после бе обработена на капки с разтвор от етилов (4S)-2-{{(1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил}-4,5-дихидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (Получаване 61) (0.92 g, 2.33 mmol) в дихлорометан (5 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът разпределен между етилацетат и разтвор от 0.88 амоняк : наситен воден разтвор на амониев хлорид (1 : 1, 100 ml). Слоевете бяха сепарирани и водният слой бе екстрахиран с етилацетат (x2). Органичните слоеве бяха обединени, промити последователно със солна киселина (2M), наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиран с етилацетат : пентан (10 : 90), до получаване на съединението от заглавието като бледожълто масло (0.59 g).

MS: 394 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.13 (1H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3.39 (1H, m), 2.80 (1H, dd, $J = 17, 8$ Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 17, 6$ Hz), 1.84 - 1.53 (7H, m), 1.49 - 1.02 (20H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 63:

(3R)-6-Циклохексил-3-[4-(етоксикарбонил)-1,3-оксазол-2-ил]хексанова киселина трифлуороацетат



Разтвор от етилов 2-{{(1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил}-1,3-оксазол-4-карбоксилат (Получаване 62) (1.58 g, 4.01

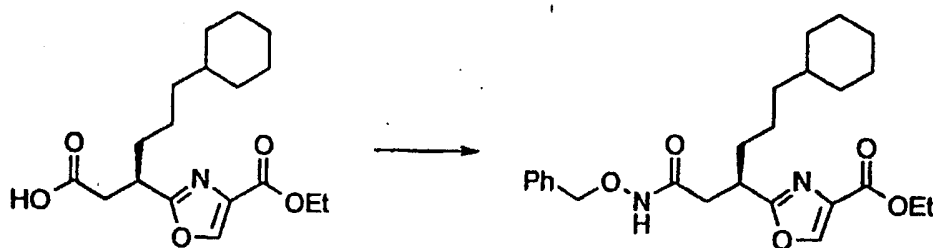
mmol) в безводен дихлорометан (25 ml) бе обработен с трифлуороцетна киселина (7 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 4 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от дихлорометан до получаване на съединението от заглавието (1.66 g).

MS : 338 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 9.62 (1H, br s), 8.12 (1H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3.39 (1H, m), 2.93 (1H, dd, $J = 17, 8$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 17, 5$ Hz), 1.84 - 1.47 (7H, m), 1.34 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.29 - 0.98 (8H, m), 0.80 (2H, m).

Получаване 64:

Етилов 2-((1 R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексил-бутил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат



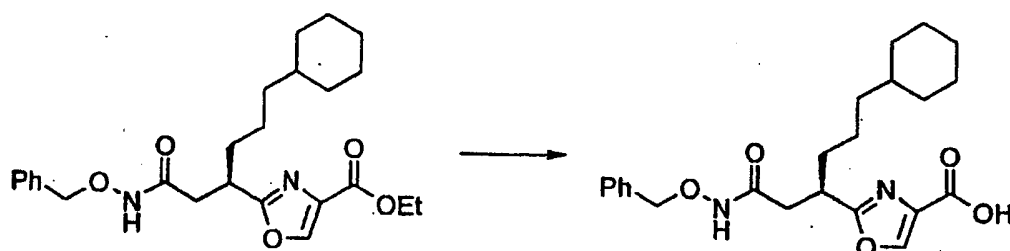
Смес от (3R)-6-циклохексил-3-[4-(етоксикарбонил)-1,3-оксазол-2-ил]хексанова киселина трифлуороацетат (Получаване 63) (1.66 g, 3.68 mmol), 1,1'-карбонилдиимидазол (0.80 g, 4.93 mmol), О-бензил-хидроксиламин хидрохлорид (1.57 g, 9.84 mmol) и N,N-диизопропилетиламин (1.71 ml, 9.82 mmol) в безводен тетраhydroфуран (10 ml) бе разбърквана при стайна температура 72 h. Сместа бе разрежена с етилацетат (50 ml) и промита последователно с наситен разтвор на натриев гидрогенкарбонат, воден разтвор на лимонена киселина (10 % т/о) и солев разтвор, изсушена над безводен магнезиев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол (98 : 2), после допълнително пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с етилацетат : пентан (50 : 50), до получаване на съединението от заглавието като оранжево масло (1.41 g).

MS : 443 (MH^+), 465 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.07 (1H, s), 7.40 - 7.22 (5H, m), 4.85 (2H, s), 4.36 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3.45 (1H, m), 2.89 - 2.40 (2H, m), 1.82 - 1.56 (7H, m), 1.36 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.32 - 1.05 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 65:

2-((1R)-1-{2-[(Бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-1,3-оксазол-4-карбоксилна киселина



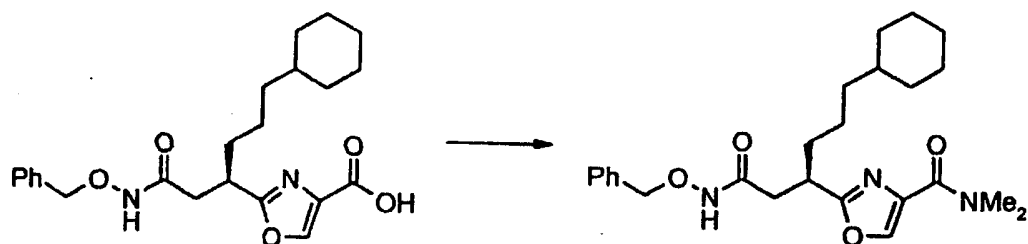
Разтвор от етилов 2-((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (Получаване 64) (1.31 g, 2.96 mmol) в 1,4-диоксан : вода (10 ml : 5 ml) бе обработен с литиев хидроксид монохидрат (0.19 g, 4.44 mmol) и разбъркван в студена водна баня 3.5 h. Сместа бе разреждана с вода (100 ml) и промита с етилацетат. Слоеве бяха сепарирани и водният слой бе подкиселен с твърда лимонена киселина, след това екстрахиран с етилацетат. Слоеве бяха сепарирани и органичният слой бе изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (0.75 g).

MS : 415 (MH^+), 437 (MNa^+).

^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 12.87 (1H, br s), 11.03 (1H, br s), 8.58 (1H, s), 7.41 - 7.20 (5H, m), 4.70 (2H, s), 3.26 (1H, m), 2.50 - 2.26 (2H, m), 1.67 - 1.45 (7H, m), 1.22 - 0.99 (8H, m), 0.79 (2H, m).

Получаване 66:

2-((1R)-1-{2-[(Бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-N,N-диметил-1,3-оксазол-4-карбоксамид



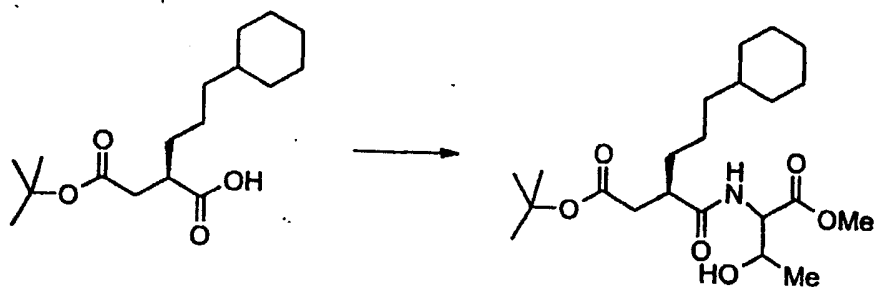
Разтвор от 2-((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-цикло-
 хексилбутил)-1,3-оксазол-4-карбоксилна киселина (Получаване 65) (200 mg,
 0.48 mmol) в дихлорометан (6 ml) бе обработен последователно с 1-
 хидроксибензотриазол хидрат (72 mg, 0.53 mmol), диметиламин
 хидрохлорид (79 mg, 0.96 mmol), N-метилморфолин (160 μ l, 1.45 mmol) и 1-
 [3-(диметиламино)пропил]-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (111 mg, 0.58
 mmol), и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна
 атмосфера 4 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и
 остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит последователно с воден
 разтвор на лимонена киселина (10 % т/о), наситен воден разтвор на
 натриев гидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушен над безводен
 магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено
 налягане. Остатъкът после бе пречистен чрез колонна хроматография
 върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (95 : 5 :
 0.5), до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло
 (200 mg).

MS : 442 (MH^+), 464 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.99 (1H, s), 7.43 - 7.20 (5H, m), 4.85 (2H, s), 3.44 (1H,
 m), 3.39 - 2.91 (6H, br m), 2.80 - 2.32 (2H, m), 1.80 - 1.51 (7H, m), 1.37 - 1.04
 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 67:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-({[2-хидрокси-1-(метоксикарбо-
 нил)пропил]амино}карбонил) хексаноат



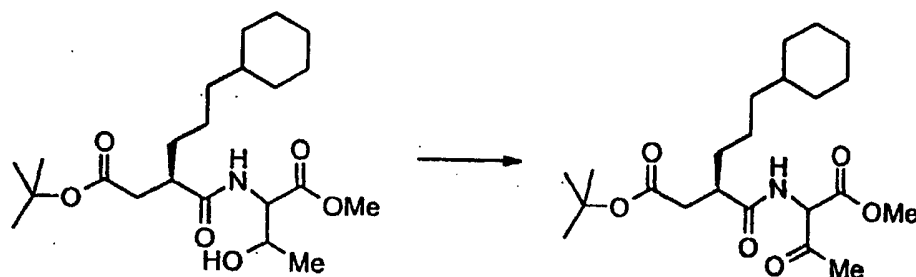
Леденостуден разтвор от (2R)-2-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-5-цикло-хексилпентанова киселина (Получаване '1) (6.40 g, 21.45 mmol) в дихлорометан (75 ml), бе обработен последователно с 1-хидрокси-бензотриазол хидрат (3.19 g, 23.60 mmol), метилов естер на треонин, хидрохлорид (4.00 g, 23.60 mmol), N,N-диизопропилетиламин (7.85 ml, 45.10 mmol) и 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (4.52 g, 23.58 mmol) и сместа бе разбърквана 17 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разтворен в етилацетат, после промит последователно с вода, воден разтвор на лимонена киселина (10 % т/о), наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в диетилов етер (100 ml) и обработен с пентан (150 ml), до получаване на бяла утайка. Тя бе отфилтрувана и промита с пентан до получаване на съединението от заглавието като бял прах (6.48 g).

MS : 436 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 6.35 (1H, br d), 4.63 (1H, m), 4.26 (1H, m), 3.76 (3H, s), 2.73 - 2.53 (2H, m), 2.34 (1H, m), 1.73 - 1.56 (7H, m), 1.45 - 1.09 (20H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 68:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-({[1-(метоксикарбонил)-2-оксопропил]амино}карбонил)хексаноат



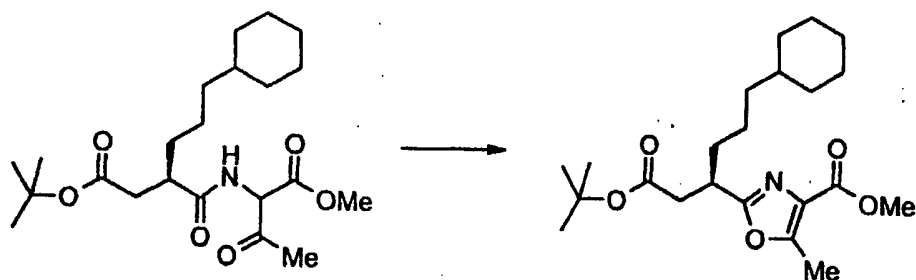
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-({[2-хидрокси-1-(метоксикарбонил)пропил]амино}карбонил)хексаноат (Получаване 67) (6.48 g, 15.69 mmol) в дихлорометан (60 ml) бе обработен с Dess-Martin периодинан [1,1,1-триацетокси-1,1-дихидро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он] (7.32 g, 17.26 mmol) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 1 h. След това към сместа бяха прибавени разтвор от натриев тиосулфат (6 g в 50 ml вода) и наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат (50 ml), която бе разбърквана допълнително 10 min. Слоевете бяха сепарирани и водният слой бе екстрахиран с дихлорометан. Обединените органични слоеве бяха последователно промити с вода и солев разтвор, изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от пентан : етилацетат (100 : 0 до 90 : 10), до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (4.86 g).

MS : 412 (MH^+), 434 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 6.82 (1H, br d), 5.21 (1H, m), 3.78 (3H, s), 2.72 - 2.52 (2H, m), 2.40 - 2.25 (4H, m), 1.72 - 1.53 (7H, m), 1.45 - 1.04 (17H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 69:

Метил 2-((1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилат



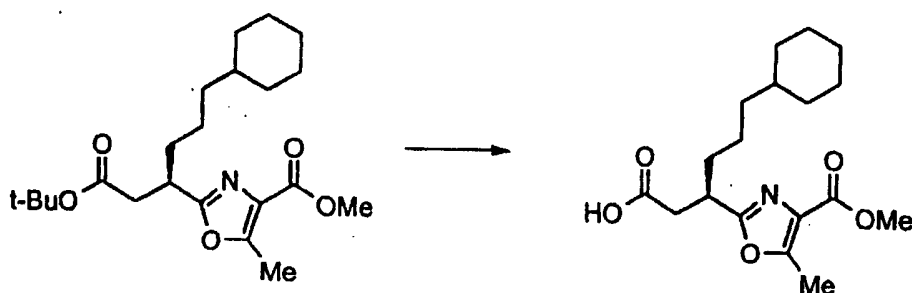
Суспензия от трифенилфосфин (9.49 g, 36.18 mmol), йод (7.98 g, 31.44 mmol) и триетиламин (8.49 ml, 60.75 mmol) в тетраhydroфуран бе охладен до -78°C след това обработен с трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-({[1-(метоксикарбонил)-2-оксопропил]амино}карбонил)хексаноат (Получаване 68) (4.86 g, 11.80 mmol) в продължение на 15 min. Сместа бе разбърквана 30 min при -78°C , после 2 h при $0 - 5^{\circ}\text{C}$. Сместа бе разреждана с вода и екстрахирана с дихлорометан. Обединените органични слоеве бяха изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от етилацетат : пентан (0 : 100 до 10 : 90), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (2.92 g).

MS : 394 (MH^+), 416 (MNa^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.74 (1H, dd, $J = 14, 6$ Hz), 2.60 - 2.49 (4H, m), 1.79 - 1.54 (7H, m), 1.38 (9H, s), 1.31 - 1.05 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 70:

(3R)-6-Циклохексил-3-[4-(метоксикарбонил)-5-метил-1,3-оксазол-2-ил]хексанова киселина



Разтвор от метилов 2-((1R)-1-[2-(трет.-бутоксид)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилат (Получаване 69) (2.92 g, 7.43 mmol) в безводен дихлорометан (15 ml), бе обработен с трифлуорооцетна киселина (7.5 ml) и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 24 h, разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе дестилиран азеотропно с дихлорометан (x3). Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от етилацетат : пентан (0 : 100 до 40 : 60), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (2.50 g).

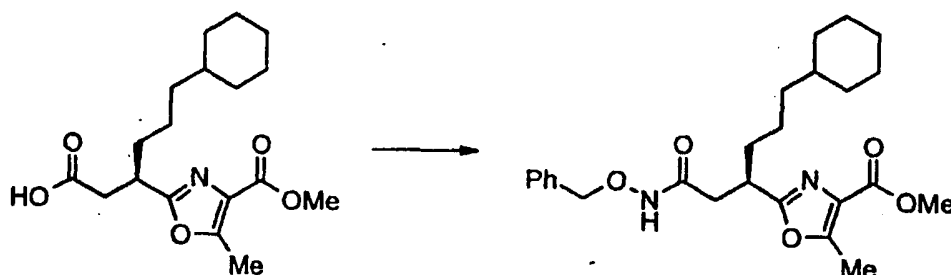
MS : 338 (MH^+), 360 (MNa^+).

Анализ: Намерено C, 62.90; H, 8.18; N, 3.93 %; $C_{18}H_{29}NO_5 \cdot 0.3 EtOAc$ изисква C, 63.38; H, 8.14; N, 3.85 %.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.86 (3H, s), 3.33 (1H, m), 2.92 (1H, dd, $J = 17, 8$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 17, 5$ Hz), 2.58 (3H, s), 1.81 - 1.56 (7H, m), 1.34 - 1.03 (8H, m), 0.81 (2H, m).

Получаване 71:

Метилов 2-((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилат



Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[4-(метоксикарбонил)-5-метил-1,3-оксазол-2-ил]хексанова киселина (Получаване 70) (2.48 g, 7.36 mmol) бе охладен до 0° и обработен с 1-хидроксибензотриазол хидрат (994 mg, 7.36 mmol), 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (2.12 g, 11.06 mmol) и N-метилморфолин (1.21 ml, 11.04 mmol). Сместа бе разбърквана 15 min и след това обработена с O-бензилхидроксиамин (1.17

g, 7.36 mmol) и допълнителен N-метилморфолин (0.81 ml, 7.36 mmol). Сместа бе разбърквана 1 h като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разтворен в етилацетат, промит последователно с вода, наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (3.22 g).

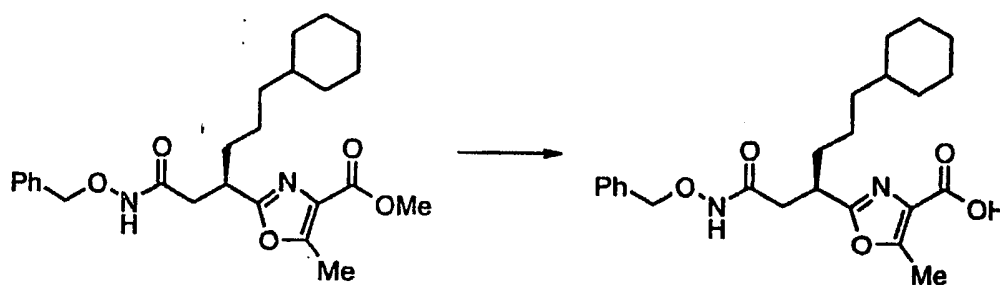
MS : 443 (MH^+), 465 (MNa^+).

Анализ: Намерено C, 66.78; H, 7.77; N, 6.19 %; $C_{25}H_{34}N_2O_5 \cdot 0.3EtOAc$ изисква C, 67.10; H, 7.82; N, 5.97 %.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.62 (1H, br s), 7.33 (5H, m), 4.84 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.36 (1H, m), 2.70 - 2.33 (5H, m), 1.78 - 1.54 (7H, m), 1.30 - 1.03 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 72:

2-((1R)-1-{2-[(Бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилна киселина



Разтвор от метилов 2-((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилат (Получаване 71) (1.00 g, 2.26 mmol) в 1,4-диоксан (10 ml), бе обработен с воден разтвор на натриев хидроксид (1 N, 1.5 ml) и разбъркван при стайна температура 4 h. Прибавен бе допълнителен воден натриев хидроксид (1 N, 3.0 ml) и сместа бе разбърквана 20 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разтворен във вода и промит с етилацетат. Слоеве бяха сепарирани и водният слой бе подкиселен с твърда лимонена киселина,

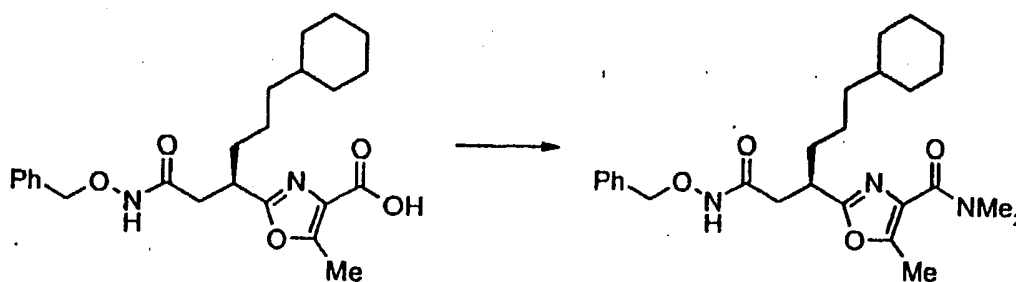
след това екстрахиран с етилацетат. Обединените органични слоеве бяха изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят бе отстранен при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като бяла пена (0.83 g).

MS : 427 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.34 (5H, m), 4.85 (2H, s), 3.40 (1H, m), 2.71 - 2.33 (5H, m), 1.76 - 1.51 (7H, m), 1.32 - 1.03 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 73:

2-((1R)-1-{2-[(Бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-N,N,5-триметил-1,3-оксазол-4-карбоксамид



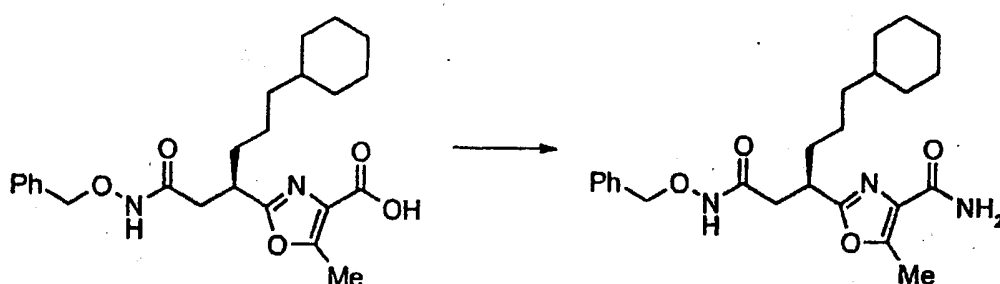
Разтвор от метилов 2-((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилат (Получаване 72) (152 mg, 0.36 mmol) в дихлорометан (5 ml), бе обработен последователно с 1-хидроксибензотриазол хидрат (48 mg, 0.36 mmol), N-метилморфолин (82 μ l, 0.75 mmol), 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (75 mg, 0.39 mmol) и диметиламин хидрохлорид (29 mg, 0.36 mmol), и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 17 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит последователно с вода, наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (95 : 5 : 0.5), до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло, което кристализира при стоене (109 mg).

MS : 456 (MH^+), 478 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.53 (1H, br s), 7.34 (5H, m), 4.84 (2H, s), 3.36 (1H, m), 3.27 - 2.86 (6H, br m), 2.64 - 2.31 (5H, m), 1.74 - 1.50 (7H, m), 1.31 - 1.03 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 74:

2-((1R)-1-{2-[(Бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид



Разтвор от метилов 2-((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилат (Получаване 72) (200 mg, 0.47 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе обработен последователно с 1-хидроксибензотриазол хидрат (63 mg, 0.47 mmol), N-метилморфолин (77 μ l, 0.70 mmol) и 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (134 mg, 0.70 mmol), и получената смес бе разбърквана при стайна температура в азотна атмосфера 10 min. После бе прибавен концентриран амонячен разтвор (0.88, 50 μ l, 1.00 mmol) и сместа бе разбърквана 17 h. Сместа бе разреждана с дихлорометан и промита последователно с вода, наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушена над безводен магнезиев сулфат, филтрувана и разтворителят, отстранен под намалено налягане. Остатъкът после бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан : метанол : 0.88 амоняк (97 : 3 : 0.3), като бе получено съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (140 mg).

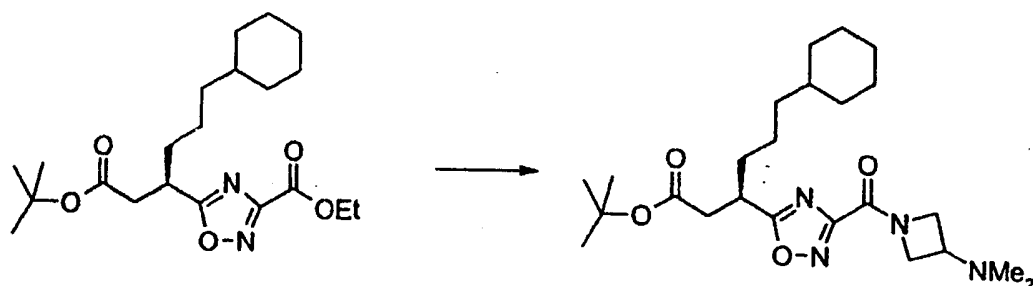
MS : 426 (MH^+)

Анализ: Намерено C, 67.45; H, 7.85; N, 9.64 %; $C_{24}H_{33}N_3O_4$ изисква C, 67.42; H, 7.78; N, 9.83 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36 (5H, m), 4.86 (2H, s), 3.36 (1H, m), 2.72 - 2.37 (5H, m), 1.75 - 1.53 (7H, m), 1.42 - 1.05 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 75:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-{[3-(диметиламино)-1-азетидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат



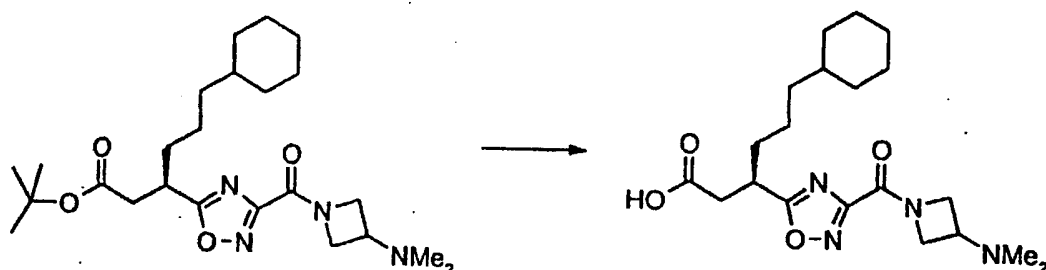
Разтвор от етилов 5-{(1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил}-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (360 mg, 0.91 mmol) и триетиламин (370 mg, 3.65 mmol) в етанол (5 ml) бе обработен с N,N-диметил-3-азетидинамин (J. Med. Chem.; 36; 801; 1993) (300 mg, 0.91 mmol) и получената смес бе нагрявана при 80 °C в азотна атмосфера 16 h. Сместа бе разпределена между етилацетат (150 ml) и наситен воден разтвор на амониев хлорид (150 ml). Органичният слой бе промит с наситен разтвор на амониев хлорид (150 ml), вода (150 ml) и солев разтвор (150 ml), изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от пентан : етилацетат : диетиламин (87.5 : 12.5 : 0.25), последователно изменяща се до пентан : етилацетат : диетиламин (50 : 50 : 1), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (355 mg).

MS : 449 (MH^+), 471 (MNa^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.56 (1H, dd), 4.38 (1H, dd), 4.21 (1H, dd), 4.05 (1H, dd), 3.50 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.86 (1H, dd), 2.63 (1H, dd), 2.19 (6H, s), 1.78 (1H, m), 1.65 (6H, br t), 1.39 (9H, s), 1.08 - 1.28 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 76:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-{[3-(диметиламино)-1-азетидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина



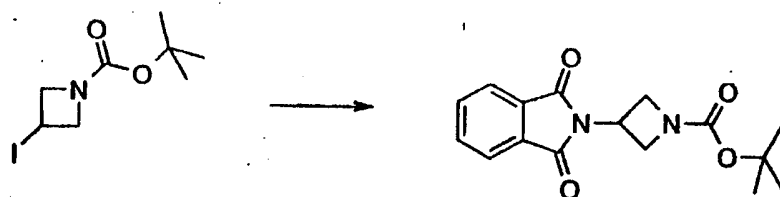
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-{[3-(диметил-амино)-1-азетидинил]карбонил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат (Получаване 75) (340 mg, 0.76 mmol) в трифлуорооцетна киселина (10 ml), бе разбъркван при стайна температура 2 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от дихлорометан. Остатъкът бе разтворен в етилацетат (50 ml) и промит с наситен воден разтвор на амониев хлорид (50 ml) и солев разтвор (50 ml), изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (30 mg). Обединените водни промивни течности бяха екстрахирани с дихлорометан, съдържащ <10 % метанол, (3 x 150 ml). Обединените органични слоеве бяха изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (180 mg), обединено общо количество 210 mg.

MS : 393 (MH⁺), 415 (MNa⁺).

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 4.88 (1H, m), 4.70 (1H, m), 4.49 (1H, dd), 4.31 (1H, dd), 4.13 (1H, m), 3.05 (1H, m), 2.91 (1H, dd), 2.35 (6H, s), 2.79 (1H, dd), 1.78 (2H, q), 1.58 - 1.73 (5H, m), 1.09 - 1.35 (8H, m), 0.70 - 0.93 (2H, br q).

Получаване 77:

трет.-Бутилов 3-(1,3-диоксо-1,3-дихидро-2H-изоиндол-2-ил)-1-азетидинкарбоксилат



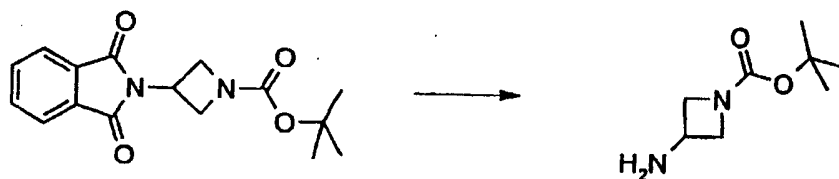
Разтвор от трет.-бутилов 3-йодоциклобутанкарбоксилат (EP 992 493) (5.0 g, 17.7 mmol) в диметилформамид бе обработен с калиев фталимид (5.0 g, 27.0 mmol) и нагряван 18 h при 100 °C. Реакционната смес бе филтрувана за отстраняване на излишния калиев фталимид, който бе промит с диметилформамид (10 ml). Филтратът бе концентриран при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно с ксилен (2 x 30 ml). Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 95 : 5 (пентан : етилацетат), последователно изменяща се до 55 : 45 (пентан : етилацетат), и бе получено съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (3.78 g).

MS : 325 (MNa⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.84 (2H, m), 7.72 (2H, m), 5.01 (1H, m), 4.50 (2H, m), 4.20 (2H, m), 1.40 (9H, s).

Получаване 78:

трет.-Бутилов 3-амино-1-азетидинкарбоксилат



Разтвор от трет.-бутилов 3-(1,3-диоксо-1,3-дихидро-2H-изоиндол-2-ил)-1-азетидинкарбоксилат (Получаване 77) в метиламин в метанол (2 M) (10 ml), бе разбъркван в затворена тръба 3 h при 55 °C. При охлаждане се образува утайка и реакционната смес бе концентрирана при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат (100 ml) и промит с вода (100 ml, съдържаща (2 M) солна киселина (3 ml)) и вода (50 ml, съдържаща (2 M) солна киселина (2 ml)). Обединените водни разтвори бяха направени основни с (2 M) разтвор на натриев хидроксид (20 ml) и екстрахирани с етилацетат (3 x 75 ml). Обединените органични слоеве бяха изсушени над

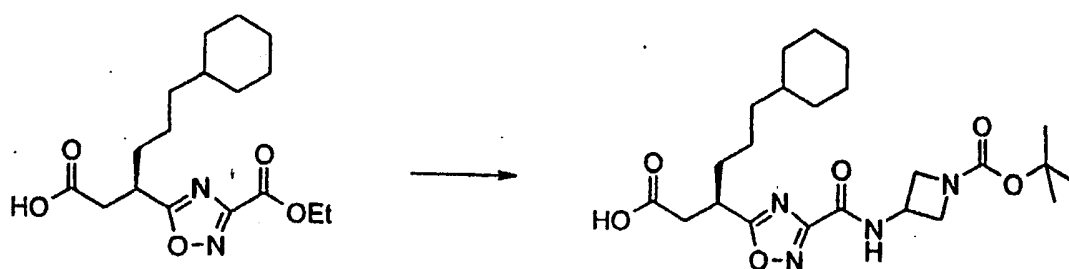
безводен магнезиев сулфат, филтрувани и концентрирани при намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 97.5 : 2.5 : 0.25 (дихлорометан : метанол : амоняк), последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан : метанол : амоняк), като бе получено съединението от заглавието (935 mg) с приблизително 90 % чистота, което бе използвано за получаване без допълнително пречистване.

MS : 173 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.11 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.57 (2H, m), 1.41 (9H, s).

Получаване 79:

(3R)-3-[3-({[1-(трет.-Бутоксикарбонил)-3-азетидинил]амино}карбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-циклохексилхексанова киселина



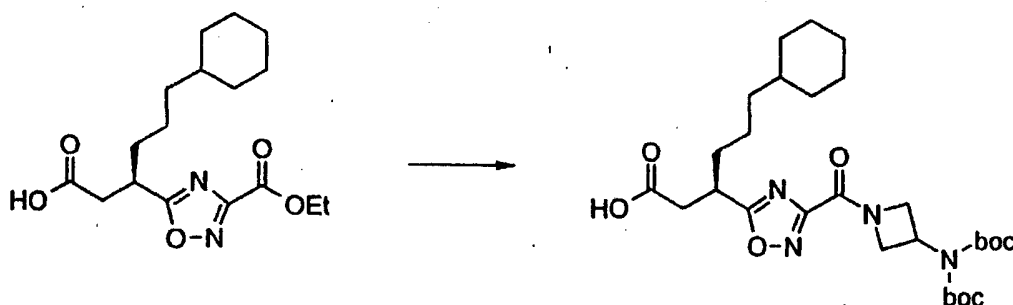
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(етоксикарбонил)-1,2,4-оксадиа-
зол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 4) (480 mg, 1.42 mmol) и
триетиламин (1 ml, 7.18 mmol) в етанол (8 ml), бе обработен с трет.-бутилов
3-амино-1-азетидинкарбоксилат (Получаване 78) (300 mg, 1.74 mmol) и
получената смес бе нагрявана при 80 °C в азотна атмосфера 18 h.
Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе
пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с
градиентна система от дихлорометан : метанол (99 : 1), последователно
изменяща се до дихлорометан : метанол (90 : 10), като бе получено
съединението от заглавието онечищено с изходния амин. Твърдото
вещество бе разтворено в етилацетат и промито със солна киселина (0.5 M)
(2x), вода и солев разтвор, изсушено над магнезиев сулфат, филтрувано и
разтворителят бе отстранен при намалено налягане до получаване на
съединението от заглавието като лепкава пяна.

MS : 463 (M-H)⁻.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.64 (1H, d), 4.80 (1H, m), 4.25 (2H, t), 3.88 (2H, dd), 3.97 (1H, dd), 2.79 (1H, dd), 1.57 - 1.80 (8H, m), 1.38 (9H, s), 1.03 - 1.20 (8H, m), 0.80 (2H, m).

Получаване 80:

(3R)-3-[3-({3-[Бис(трет.-бутоксикарбонил)амино]-1-азетидинил}-карбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-6-циклохексилхексанова киселина



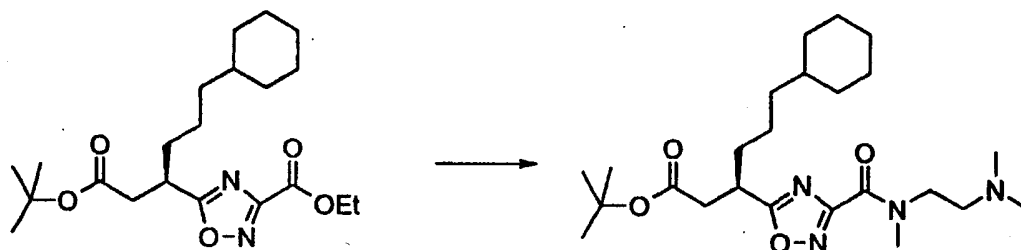
Разтвор от (3R)-6-циклохексил-3-[3-(етоксикарбонил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина (Получаване 4) (480 mg, 1.26 mmol) и триетиламин (350 l, 2.50 mmol) в етанол (8 ml), бе обработен с ди(трет.-бутилов) 3-азетидинилимидодикарбонат (EP 153 163, EP 106 489) (1.00 g, 4.56 mmol) и получената смес бе нагрявана при 80 °C в азотна атмосфера 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Твърдото вещество бе разтворено в етилацетат и промито с вода, към която бе прибавено минимално количество солна киселина (2 M) за достигане на pH 2, солна киселина (0.5 M) (2x), вода и солев разтвор, изсушено над магнезиев сулфат, филтрувано и разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от дихлорометан : метанол (99 : 1), последователно изменяща се до дихлорометан : метанол (90 : 10), като бе получено съединението от заглавието (440 mg).

MS : 563 (M-H)⁻.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.78 (2H, m), 4.60 (1H, m), 4.45 (1H, t), 4.26 (1H, dd), 2.98 (1H, dd), 2.78 (1H, dd), 1.60 - 2.0 (7H, m), 1.49 (9H, s), 1.08 - 1.35 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 81:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[[2-(диметиламино)етил]-(метил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат



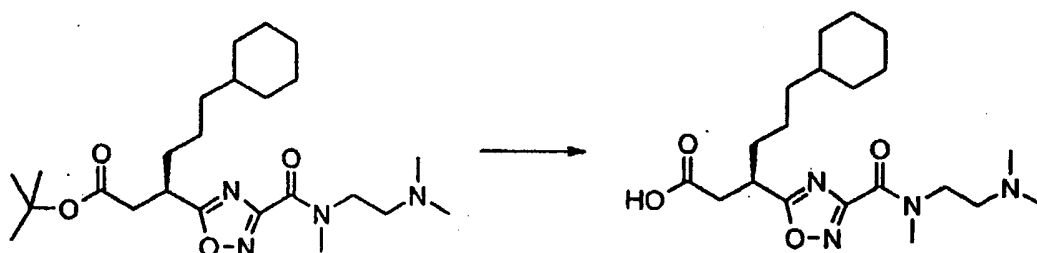
Разтвор от етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (560 mg, 1.42 mmol) в етанол (2 ml) бе обработен с N,N,N'-триметилетилендиамин (900 l, 0.91 mmol) и получената смес бе нагрявана при 85 °C в затворена тръба за 4.5 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране със система от 95 : 5 : 0.5 (дихлорометан : метанол : амоняк), до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (632 mg).

MS : 451 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.64 (1H, br s), 3.51 (2H, m), 3.14 (3H, s), 2.83 (1H, dd), 2.65 (1H, dd), 2.43 - 2.60 (2H br d), 2.28 (3H, br s), 2.19 (3H, br s), 1.58 - 1.85 (7H, m), 1.39 (9H, s), 1.07 - 1.36 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 82:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-[[[2-(диметиламино)етил](метил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[[2-(диметиламино)етил](метил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат (Получаване 81) (630 mg, 1.40 mmol) в дихлорометан (5 ml) бе обработен с

трифлуорооцетна киселина (5 ml) и разбъркван при стайна температура 4 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от дихлорометан. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 100 : 0 (дихлорометан : метанол), последователно изменяща се до 90 : 10 (дихлорометан : метанол), и бе получено съединението от заглавието като безцветна смола (453 mg).

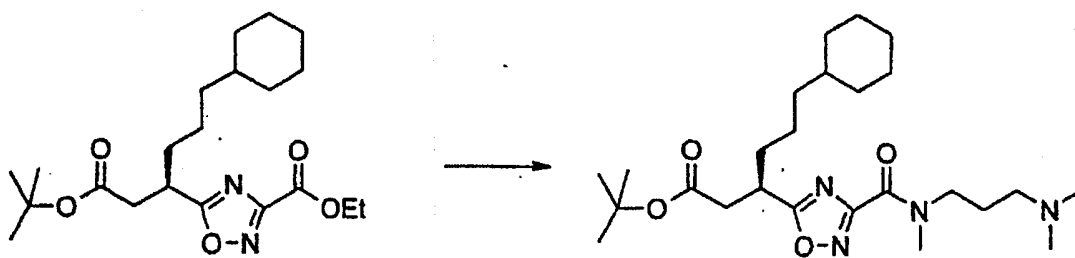
MS : 395 (MH^+).

Анализ: Намерено C, 46.50; H, 6.00; N, 9.13 %; $C_{20}H_{34}N_4O_4 \cdot 2CF_3CO_2H$ изисква C, 46.30; H, 5.83; N, 9.00 %.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.88 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.05 - 3.40 (5H, m), 2.70 - 3.00 (7H, m), 1.57 - 1.90 (6H, m), 1.08 - 1.40 (7H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 83:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[[3-(диметиламино)пропил]-(метил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат



Разтвор от етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокс)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (550 mg, 1.40 mmol) в етанол (2 ml) бе обработен с N,N,N'-триметил-1,3-пропандиамин (1.02 ml, 7.00 mmol) и получената смес бе нагрявана при 85 °C в затворена тръба за 3 h. Разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез хроматография върху силициев диоксид и елуиране с градиентна система от 97 : 3 : 0.3 (дихлорометан : метанол : амоняк), последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан : метанол : амоняк), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (512 mg).

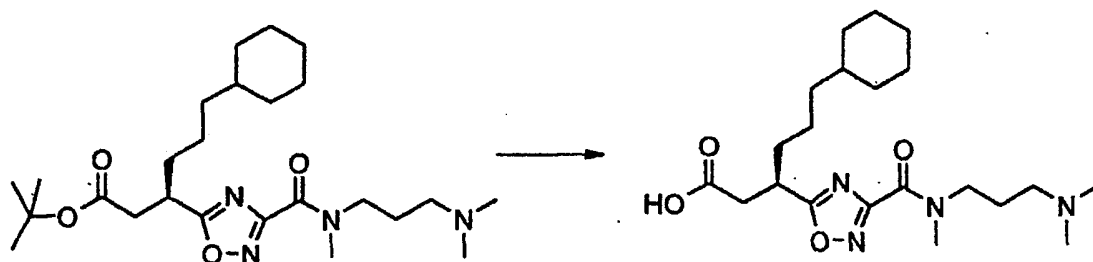
MS : 465 (MH⁺).

Анализ: Намерено C, 64.44; H, 9.72; N, 12.07 %; C₂₅H₄₄N₄O₄ изисква C, 64.62; H, 9.54; N, 12.06 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.58 (1H, t), 3.50 (1H, t), 3.44 (1H, t), 3.09 (3H, d), 2.83 (1H, m), 2.64 (1H, dd), 2.35 (1H, t), 2.23 (3H, s), 2.20 (1H, m), 2.15 (3H, s), 1.58 - 1.88 (8H, m), 1.40 (9H, s), 1.06 - 1.37 (7H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 84:

(3R)-6-Циклохексил-3-(3-[[[3-(диметиламино)пропил](метил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексанова киселина



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-(3-[[[3-(диметиламино)пропил](метил)амино]карбонил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)хексаноат (Получаване 83) (500 mg, 1.08 mmol) в дихлорометан (5 ml) бе обработен с трифлуорооцетна киселина (5 ml) и разбъркван при стайна температура 4.5 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от дихлорометан. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 100 : 0 (дихлорометан : метанол), последователно изменяща се до 80 : 20 (дихлорометан : метанол), като бе получено съединението от заглавието като безцветно стъкловидно вещество (595 mg).

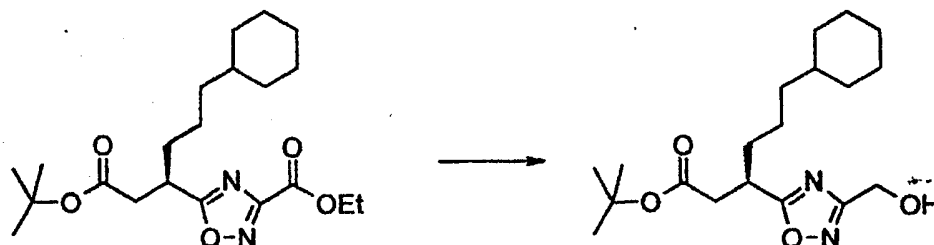
MS : 409 (MH⁺).

Анализ: Намерено, C, 45.48; H, 5.84; N, 8.50 %; C₂₁H₃₆N₄O₄·2CF₃CO₂H·2H₂O изисква C, 45.87; H, 6.16; N, 8.56 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.52 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.09 (3H, m), 2.99 (2H, t), 2.81 (6H, s), 1.98 (2H, m), 1.58 - 1.90 (7H, m), 1.05 - 1.44 (8H, m), 0.88 (2H, m).

Получаване 85:

трет.-Бутил(3R)-6-циклохексил-3-[3-(хидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат



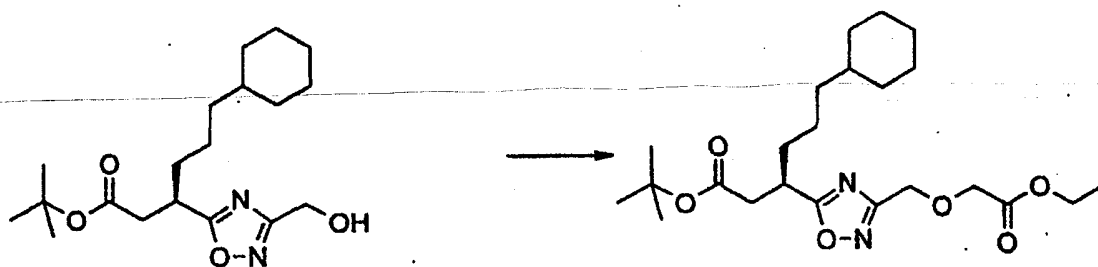
Разтвор от етилов 5-((1R)-1-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксилат (Получаване 3) (15.2 g, 38.50 mmol) в етанол (120 ml) бе обработен с порции натриев борохидрид (1.46 g, 38.50 mmol) и получената смес бе разбъркван при стайна температура в азотна атмосфера 5 h. Бавно бе прибавен воден разтвор на лимонена киселина (5 % т/о разтвор) и сместа бе разбърквана при стайна температура още 30 min. Органичният разтворител бе отстранен при намалено налягане. Водният слой бе разреден с вода и екстрахиран с етилацетат, което даде емулсия. Прибавен бе безводен натриев хлорид за разрушаване на емулсията. Обединените органични слоеве бяха промити с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (13.4 g).

MS : 375 (M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.77 (2H, s), 3.46 (1H, m), 2.80 (1H, dd), 2.62 (1H, dd), 1.58 - 1.80 (7H, m), 1.39 (9H, s), 1.07 - 1.33 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 86:

трет.-Бутил(3R)-6-циклохексил-3-{3-[(2-етокси-2-оксоетокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат



Суспензия от натриев хидрид - 60 % суспензия в минерално масло (13 mg, 0.33 mmol), в безводен тетраhydroфуран (1 ml), бе охладена до 0 °C и обработена с разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(хидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 85) (105 mg, 0.30 mmol) в безводен тетраhydroфуран (1 ml) и разбърквана в азотна атмосфера 1 h. Прибавен бе етилов бромоеацетат (37 μ l, 0.33 mmol) и сместа бе разбърквана 18 h, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Реакционната смес бе разрежена с етилацетат и промита с вода и солев разтвор, изсушена над безводен натриев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Твърдото вещество бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от пентан : етилацетат (99 : 1) до пентан : етилацетат (80 : 20), и бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (84 mg).

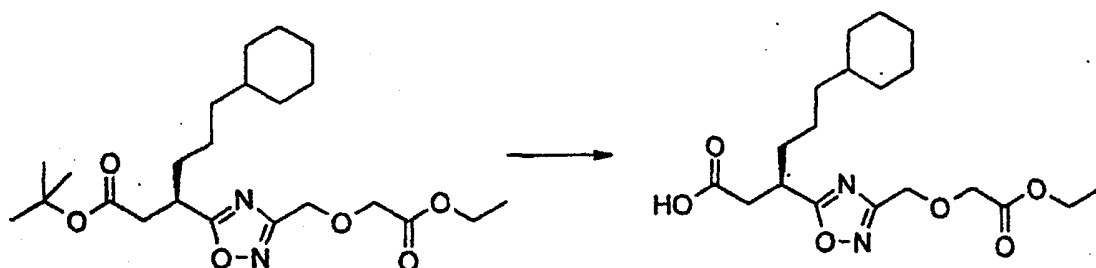
MS : 461 (MNa⁺).

Анализ: Намерено, C, 62.87; H, 8.77; N, 6.39 %; C₂₃H₃₈N₂O₆ изисква C, 62.99; H, 8.73; N, 6.39 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.75 (2H, s), 4.20 (4H, m), 3.45 (1H, m), 2.80 (1H, dd), 2.60 (1H, dd), 1.6 - 1.8 (7H, m), 1.40 (9H, s), 1.10 - 1.30 (11 H, m), 0.94 (2H, m).

Получаване 87:

(3R)-6-Циклохексил-3-{3-[(2-етокси-2-оксоетокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(2-етокси-2-оксо-етокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат (Получаване 86) (500 mg, 1.08 mmol) в дихлорометан (7 ml) бе обработен с трифлуорооцетна киселина (3 ml) и разбъркван при стайна температура 5 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен и дихлорометан. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 100 : 0 : 0 (дихлорометан : метанол : оцетна киселина), последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан : метанол : оцетна киселина), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (374 mg).

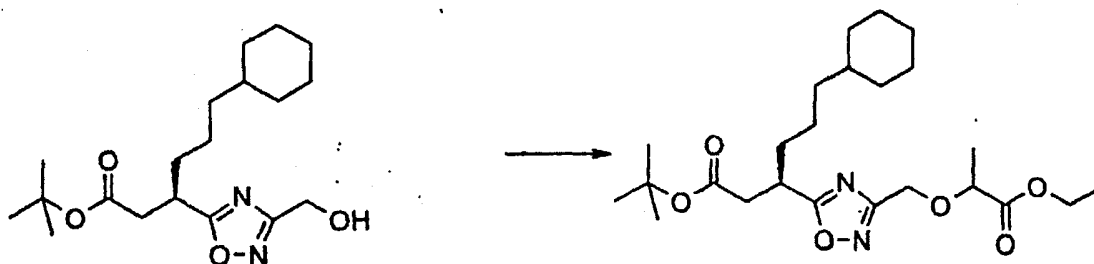
MS : 383 (MH^+).

Анализ: Намерено, C, 59.67; H, 7.91; N, 7.32 %; $C_{19}H_{30}N_2O_6 \cdot 0.05 H_2O \cdot 0.05 CH_2Cl_2$ изисква C, 59.62; H, 7.90; N, 7.22 %.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.75 (2H, s), 4.20 (4H, m), 3.51 (1H, m), 2.98 (1H, dd), 2.75 (1H, dd), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.10 - 1.30 (11H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 88:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(2-етокси-1-метил-2-оксо-етокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат



Суспензия от натриев хидрид - 60 % суспензия в минерално масло (18 mg, 0.45 mmol) в безводен тетраhydroфуран (1 ml), бе охладена до 0 °C и обработена с разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-(хидрокси-

метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 85) (142 mg, 0.40 mmol) в безводен тетраhydroфуран (1 ml) и разбърквана в азотна атмосфера 0.5 h. Добавен бе етилов 2-бромпропионат (37 μ l, 0.33 mmol) и сместа бе разбърквана 2 дни, като през това време бе оставена да се затопли до стайна температура. Реакционната смес бе разредена с етилацетат и промита с вода и солев разтвор, изсушена над безводен натриев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от пентан : етилацетат (99 : 1) до пентан : етилацетат (0 : 100), при което бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (90 mg).

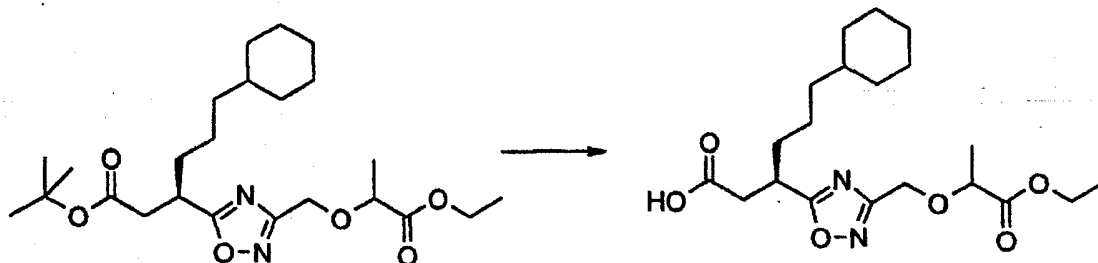
MS : 475 (MNa^+).

Анализ: Намерено, C, 63.57; H, 8.93; N, 6.19 %; $C_{24}H_{40}N_2O_6$ изисква C, 63.69; H, 8.91; N, 6.19 %.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.79 (1H, d), 4.58 (1H, d), 4.20 (3H, m), 3.45 (1H, m), 2.78 (1H, dd), 2.60 (1H, dd), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.42 (3H, d), 1.35 (9H, s), 1.10 - 1.30 (11H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 89:

(3R)-6-Циклохексил-3-{3-[(2-етокси-1-метил-2-оксоетокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(2-етокси-1-метил-2-оксоетокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат (Получаване 88) (480 mg, 1.06 mmol) в дихлорометан (8 ml), бе обработен с трифлуороцетна киселина (3.5 ml) и разбъркван при стайна температура 5 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от

толуен и дихлорометан. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 100 : 0 : 0 (дихлорометан : метанол : оцетна киселина), последователно изменяща се до 95 : 5 : 0.5 (дихлорометан : метанол : оцетна киселина), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (395 mg).

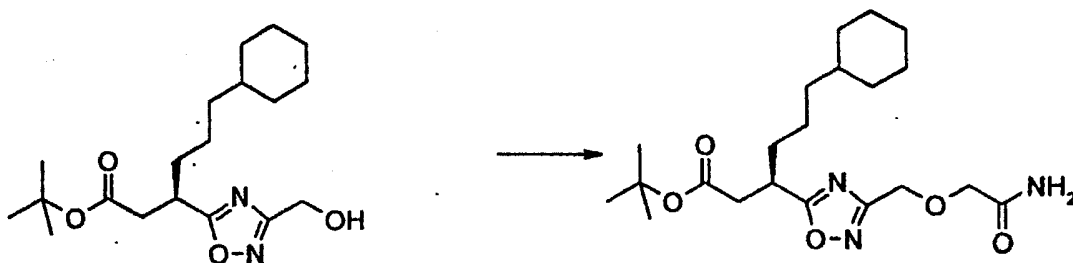
MS : 419 (MNa^+).

Анализ: Намерено, C, 60.03; H, 8.21; N, 6.97 %; $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0.2 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ изисква C, 60.04; H, 8.16; N, 7.00 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.80 (1H, d), 4.58 (1H, d), 4.10 - 4.30 (3H, m), 3.50 (1H, m), 2.98 (1H, dd), 2.75 (1H, dd), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.45 (3H, d), 1.10 - 1.30 (11H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 90:

трет.-Бутилов (3R)-3-{3-[(2-амино-2-оксоетокси)метил]-1,2,4-оксадиа-
зол-5-ил}-6-циклохексилхексаноат



Суспензия от натриев хидрид - 60 % суспензия в минерално масло (51 mg, 1.28 mmol) в безводен тетраhydroфуран (3 ml), бе охладена до 0 °C и обработена с разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(хидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 85) (105 mg, 0.30 mmol) в безводен тетраhydroфуран (3ml), и разбърквана в азотна атмосфера 30 min. Прибавен бе 2-бromoацетамид (235 mg, 1.70 mmol) и сместа бе оставена да се затопли до стайна температура и после бе нагрявана 15 h при 40 °C. Охладената реакционна смес бе разрежена с етилацетат и промита с вода и солев разтвор, изсушена над безводен натриев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Твърдото вещество бе пречистено чрез колонна хроматография

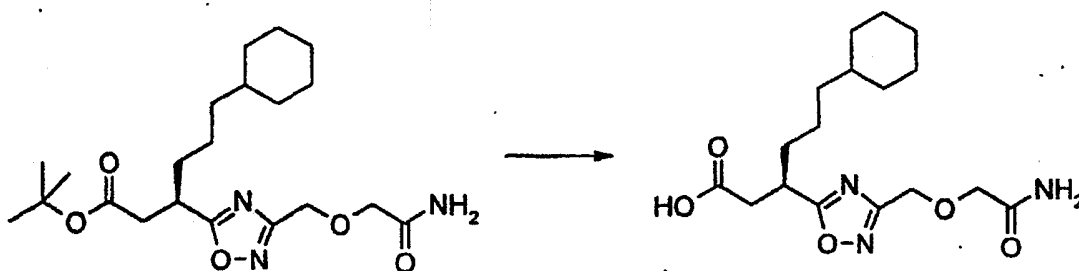
върху силикагел и елуиране с градиентна система от пентан : етилацетат (99 : 1) до пентан : етилацетат (0 : 100), при което бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (330 mg).

MS : 432 (MNa^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.68 (2H, s), 4.10 (2H, s), 3.46 (1H, m), 2.79 (1H, dd), 2.62 (1H, dd), 1.6 - 1.8 (7H, m), 1.40 (9H, s), 1.10 - 1.30 (8H, m), 0.84 (2H, m).

Получаване 91:

(3R)-3-{3-[(2-Амино-2-оксоетокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-циклохексилхексанова киселина



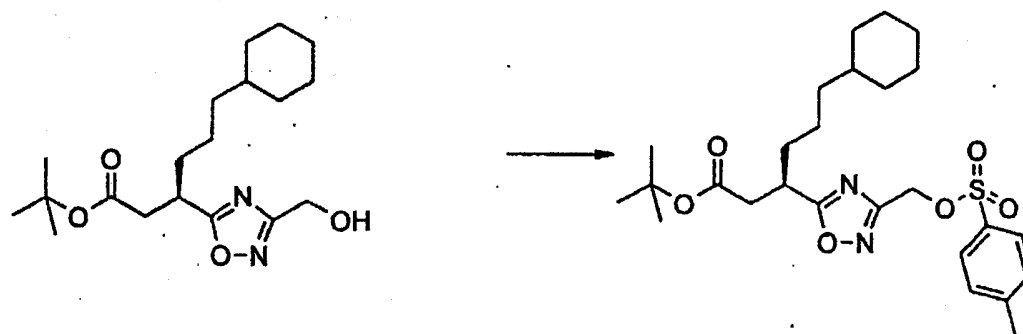
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-3-{3-[(2-амино-2-оксоетокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-6-циклохексилхексаноат (Получаване 90) (280 mg, 0.86 mmol) в дихлорометан (7 ml), бе обработен с трифлуороцетна киселина (3 ml) и разбъркван при стайна температура 4 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен и дихлорометан. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 100 : 0 (дихлорометан : метанол: оцетна киселина), последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан : метанол: оцетна киселина) до получаване на безцветно масло, което бе стрито с диетилов етер и филтрувано до получаване на съединението от заглавието (155 mg).

MS : 376 (MNa^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.60 - 6.80 (2H, br d) 4.70 (2H, s), 4.08 (2H, dd), 3.48 (1H, m), 2.85 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.10 - 1.40 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 92:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-({[(4-метилфенил)сулфонил]-окси}метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат



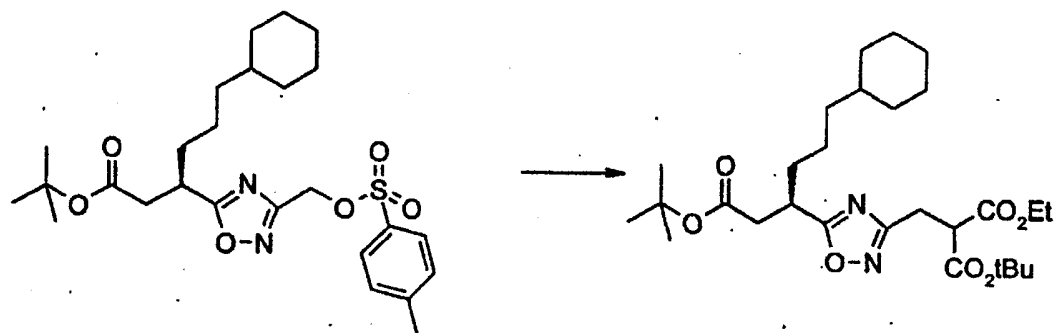
Суспензия от натриев хидрид – 60 % суспензия в минерално масло (1.52 g, 38.00 mmol) в безводен тетраhydroфуран (30 ml), бе охладена до 0 °C и обработена с разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(хидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 85) (13.40 g, 38.00 mmol) в безводен тетраhydroфуран (120 ml) и разбърквана в азотна атмосфера 30 min. На порции бе прибавен р-толуен сулфонилхлорид (7.25 g, 38.00 mmol) и сместа бе оставена да се затопли до стайна температура в продължение на 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с вода, наситен разтвор на натриев гидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с дихлорометан до получаване на съединението от заглавието (10.75 g).

MS : 529 (MNa⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.80 (2H, d), 7.33 (2H, d), 5.12 (2H, s), 3.40 (1H, m), 2.72 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.43 (3H, s), 1.56 - 1.78 (7H, m), 1.35 (9H, s), 1.05 - 1.30 (8H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 93:

1-трет.-Бутилов 3-етиллов 2-({5-[(1R)-1-(2-трет.-бутоксид-2-оксоетил)-4-циклохексилбутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}метил)малонат



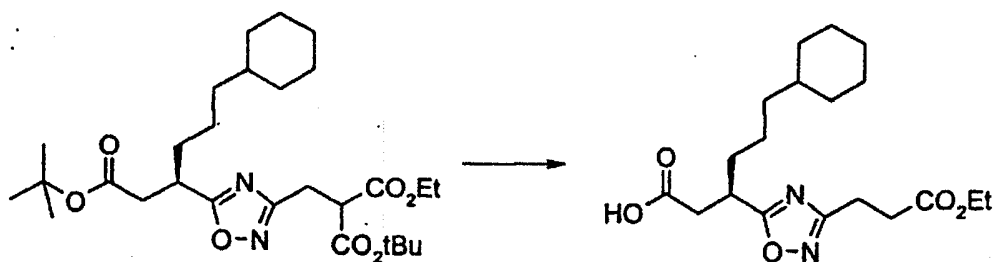
Суспензия от натриев хидрид - 60 % суспензия в минерално масло (35 mg, 38.00 mmol) в безводен тетраhydroфуран (3 ml) бе охладена до 0 °C и обработена с трет.-бутилетилов малонат (13.40 g, 38.00 mmol), разбърквана в азотна атмосфера 5 min и после бе оставена да се затопли до стайна температура. Прибавен бе разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(((4-метилфенил)сулфонил)окси)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 92) (400 mg, 0.78 mmol) в безводен тетраhydroфуран (3 ml) и сместа бе разбърквана при стайна температура 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с вода и солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (518 mg) с приблизително 70 % чистота, което бе използвано без допълнително пречистване.

MS : 546 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 4.20 (2H, m), 3.80 (1H, t), 3.40 (1H, m), 3.25 (2H, d), 2.75 (1H, dd), 2.59 (1H, dd), 1.60 - 1.75 (7H, m), 1.43 (9H, s), 1.39 (9H, s), 1.10 - 1.30 (11H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 94:

(3R)-6-Циклохексил-3-[3-(3-етокси-3-оксопропил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина



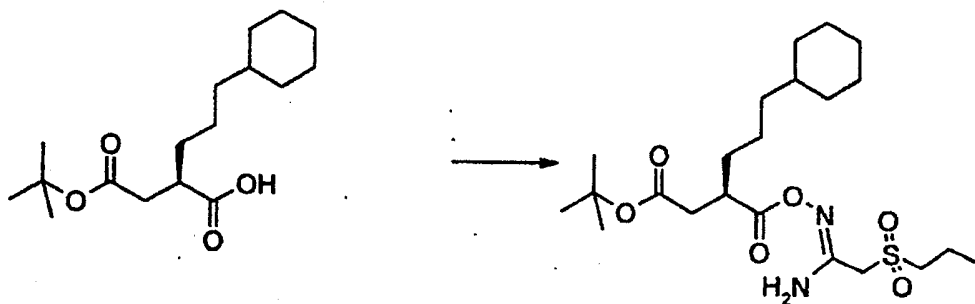
Разтвор от 1-трет.-бутилов 3-етиллов 2-({5-[(1R)-1-(2-трет.-бутоксид-2-оксоетил)-4-циклохексилбутил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}метил)малонат (Получаване 93) (510 mg, 0.79 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе обработен с трифлуороцетна киселина (5 ml) и бе разбъркван при стайна температура 5 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен. Твърдото вещество бе разтворено в ксилен (10 ml) и нагрявано 7 h при 140 °C h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 95 : 5 : 0 (дихлорометан : изопропилов алкохол : оцетна киселина), последователно изменяща се до 90 : 10 : 1 (дихлорометан : изопропилов алкохол : оцетна киселина), и бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (117 mg).

MS : 389 (MNa⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.12 (2H, q), 3.48 (1H, m), 3.03 (2H, t), 2.92 (1H, dd), 2.75 (3H, m), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.10 - 1.35 (11 H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 95:

трет.-Бутилов (3R)-3-[({[(Z)-1-амино-2-(пропилсулфонил)етилиден]-амино}окси)карбонил]-6-циклохексилхексаноат



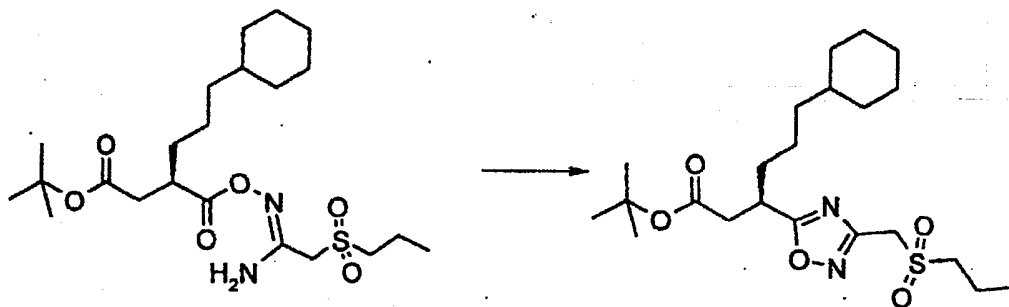
Разтвор от (2R)-2-(2-трет.-бутоксипропил)-5-циклохексилпентанова киселина (Получаване 1) (500 mg, 1.67 mmol), 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (354 mg, 1.85 mmol), N-метилморфолин (203 l, 1.85 mmol) и 1-хидроксibenзотриазол хидрат (227 mg, 1.67 mmol) в дихлорометан (20 ml) бе обработен с (1Z)-N'-хидрокси-2-(пропилсулфонил)етанимидамид (300 mg, 1.67 mmol) и разбъркван при стайна температура 18 h. Реакционната смес бе разредена с вода (10 ml) и разбърквана 20 min. Слоевете бяха сепарирани чрез 5 микронова филтърна касета. Органичният разтворител бе отстранен при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като жълто твърдо вещество (760 mg).

MS : 483 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 5.62 (2H, br s), 3.82 (2H, d), 3.15 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.65 (1H, dd), 2.42 (1H, dd), 1.90 (2H, m), 1.57 - 1.80 (8H, m), 1.45 (9H, s), 1.10 - 1.30 (7H, m), 1.08 (3H, t), 0.83 (2H, m).

Получаване 96:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(пропилсулфонил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-3-[[[(Z)-1-амино-2-(пропилсулфонил)етилиден]амино]окси]карбонил]-6-циклохексилхексаноат (Получаване 95) (760 mg, 1.60 mmol) в ксилен (15 ml), бе нагряван 28 h при 130 °C. След охлаждане до стайна температура реакционната смес бе пречистена чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 100 : 0 (пентан : етилацетат), последователно изменяща се до 70 : 30

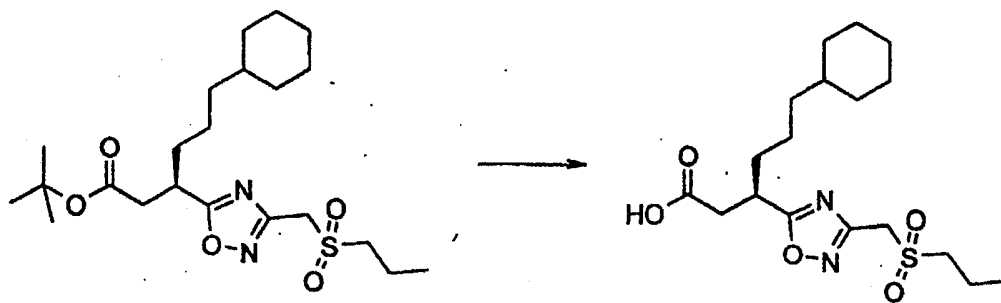
(пентан : етилацетат), при което бе получено съединението от заглавието като жълто масло (400 mg).

MS : 441 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.32 (2H, s), 3.48 (1H, m), 3.13 (2H, dd) 2.80 (1H, dd), 2.65 (1H, dd), 1.92 (2H, m), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.40 (9H, s), 1.10 - 1.35 (11 H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 97:

(3R)-6-Циклохексил-3-{3-[(пропилсулфонил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексанова киселина



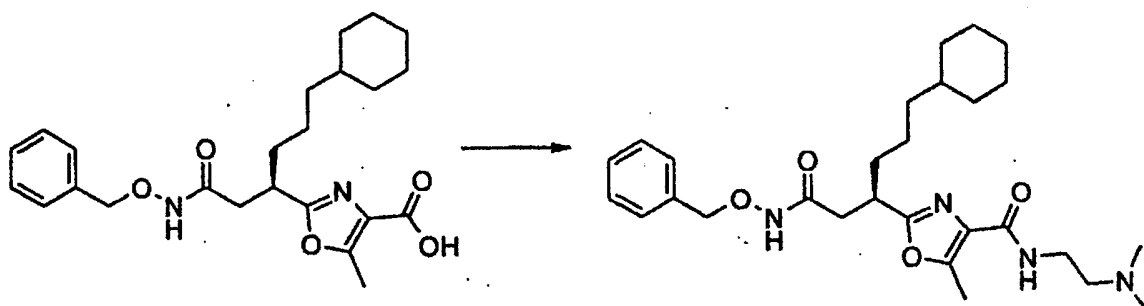
Разтвор от трет.-бутилов (3R)-6-циклохексил-3-{3-[(пропилсулфонил)-метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}хексаноат (Получаване 96) (371 mg, 0.84 mmol) в хлороводород в 1,4-диоксан (4 M) (4 ml), бе разбъркван при стайна температура 24 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Твърдото вещество бе разтворено в свеж хлороводород в 1,4-диоксан (4 M) и бе разбърквано при стайна температура 3 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят бе отстранен при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като жълто масло (313 mg).

MS : 385 (M-H)⁻.

¹H-NMR (DMSO) δ: 4.70 (2H, s), 3.43 (1H, m), 2.75 (2H, t), 2.52 (2H, неясен), 1.75 (2H, m), 1.50 - 1.70 (7H, m), 1.05 - 1.30 (9H, m), 0.97 (3H, t), 0.80 (2H, m).

Получаване 98:

2-(((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-N-[2-(диметиламино)етил]-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид



Разтвор от 2-(((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилна киселина (Получаване 72) (200 mg, 0.47 mmol), N-метилморфолин (77 l, 0.70 mmol), 1-хидроксибензотриазол хидрат (63 mg, 0.47 mmol) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (134 mg, 0.70 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе обработен с N,N-диметилетилендиамин (56 l, 0.51 mmol) и разбъркван при стайна температура 18 h. Реакционната смес бе разрежена с дихлорометан и промита с вода, наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушена над безводен магнезиев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране със система от 94 : 4 : 0.4 (дихлорометан : метанол : амоняк), като бе получено съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (216 mg).

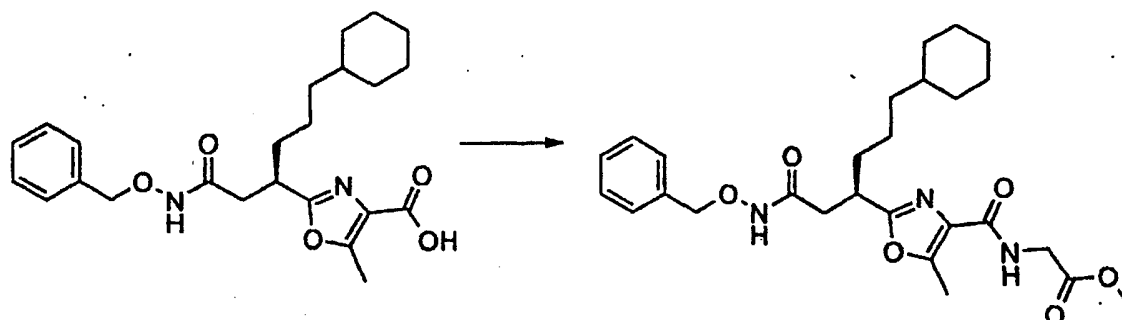
MS : 499 (MH⁺).

Анализ: Намерено, C, 67.24; H, 8.60; N, 11.25 %; C₂₈H₄₂N₄O₄ изисква C, 67.44; H, 8.49; N, 11.24 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.35 (5H, br s), 7.10 (1H, br s), 4.85 (2H, s), 3.45 (2H, q), 3.35 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.46 (2H, t), 2.24 (6H, s), 1.60 - 1.75 (7H, m), 1.10 - 1.30 (7H, m), 0.85 (2H, m).

Получаване 99:

Метиллов (([2-(((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]карбонил)амино)ацетат



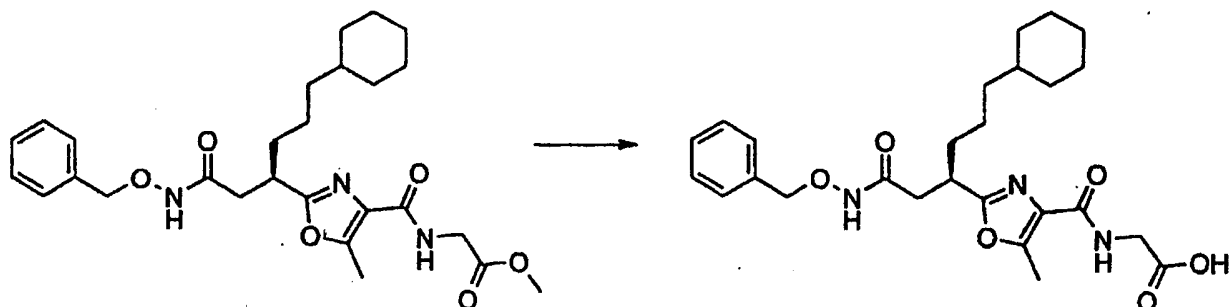
Разтвор от 2-((1R)-1-{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилна киселина (Получаване 72) (230 mg, 0.53 mmol), N-метилморфолин (61 l, 0.56 mmol), 1-хидроксибензотриазол хидрат (68 mg, 0.53 mmol) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (107 mg, 0.56 mmol) в дихлорометан (10 ml), бе обработен с разтвор от метилов естер на глицин, хидрохлорид (70 mg, 0.56 mmol) и N-метилморфолин (61 l, 0.56 mmol) в дихлорометан (2 ml), и разбъркван при стайна температура 18 h. Реакционната смес бе разреждана с дихлорометан и промита с вода, наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушена над безводен магнезиев сулфат, филтрувана и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе пречистен чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 100 : 0 : 0 (дихлорометан : метанол : амоняк), последователно изменяща се до 98 : 2 : 0.2 (дихлорометан : метанол : амоняк) и бе получено съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (160 mg).

MS : 522 (MNa⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.44 (1H, br s), 7.35 (5H, s), 5.11 (1H, s), 4.87 (2H, s), 4.12 (2H, d), 3.77 (3H, s), 3.37 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.45 (1H, m), 1.55 - 1.1.80 (7H, m), 1.05 - 1.40 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 100:

(([2-((1R)-1-{2-[(Бензилокси)амино]-2-оксоетил}-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]карбонил}амино)оцетна киселина



Разтвор от метилов ($\{[2-((1R)-1-\{2-[(бензилокси)амино]-2-оксоетил]-4-циклохексилбутил)-5-метил-1,3-оксазол-4-ил]карбонил\}амино)ацетат$ (Получаване 99) (158 mg, 0.32 mmol) в 1,4-диоксан (5 ml) бе обработен с разтвор на натриев хидроксид (1 M) (470 l, 0.47 mmol). Сместа бе разбърквана 1 h в азотна атмосфера. Реакционната смес бе разреждана във вода и промита с етилацетат. Водният слой бе подкиселен с твърда лимонена киселина и екстрахиран с етилацетат. Органичните слоеве бяха изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието (61 mg).

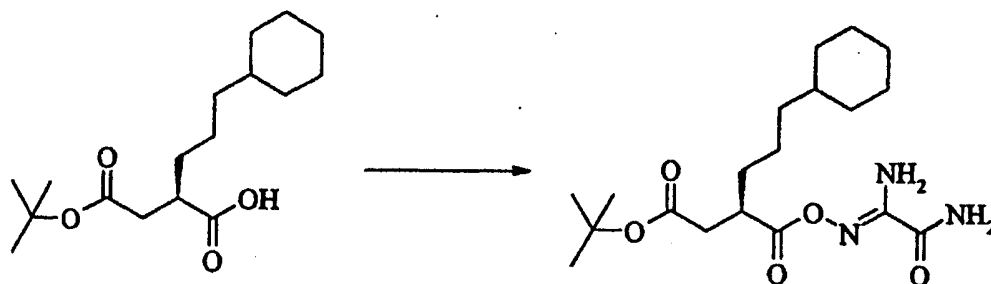
MS : 484 (M-H)⁻.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.35 (5H, br s), 4.85 (2H, s), 4.17 (2H, d), 3.39 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.43 (1H, m), 1.55 - 1.75 (7H, m), 1.10 - 1.35 (9H, m), 0.85 (2H, m).

Точна маса : 486.26 (MH⁺)

Получаване 101:

трет.-Бутилов (3R)-3-[[[(Z)-1,2-диамино-2-оксоетилиден]амино]окси]-карбонил]-6-циклохексилхексаноат



(R)-2-[2-(трет.-Бутокси)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина (Получаване 1) (3.47 g, 11.6 mmol) в диметилформамид (21 ml) бе обработена с 1,1'-карбонилдиимидазол (1.97 g, 12.2 mmol) и сместа бе

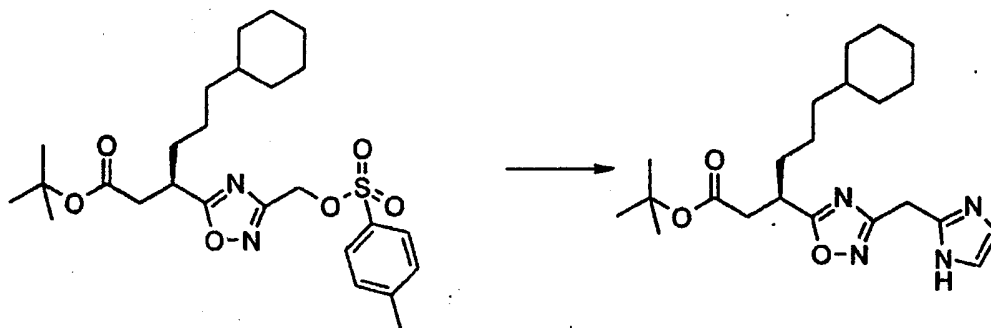
разбърквана при температура на околната среда 1 h. След това на една порция бе добавен N-диметиламинопиридин (1.43 g, 11.7 mmol), последван от прибавянето на 2-амино-2-(хидроксиимино)ацетамид (1.25 g, 12.1 mmol, *Helv.Chim.Acta*; 47; 1964; 33 - 46). Получената смес бе разбърквана при стайна температура 24 h. Сместа бе разпределена между етилацетат и 10 % разтвор на лимонена киселина в деминерализирана вода. Слоевете бяха сепарирани и водната фаза бе екстрахирана с етилацетат. Обединените органични слоеве бяха промити с деминерализирана вода (x4) и солев разтвор, изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Остатъкът бе кристализиран от н-хексан, утайката бе събрана чрез филтруване и изсушена *in vacuo* до получаване на съединението от заглавието като безцветно твърдо вещество (3.30 g, 74 % добив).

MS : 382 [(M-H)]⁺.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.04 (1H, br s), 5.73 (2H, br s), 5.46 (1H, br s), 2.90 (1H, m), 2.68 (1H, dd, *J* = 15, 12 Hz), 2.45 (1H, dd, *J* = 18, 6 Hz), 1.63 - 1.74 (9H, m), 1.55 - 1.50 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.37 - 1.10 (5H, m), 0.93 - 0.82 (2H, m).

Получаване 102:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(1H-имидазол-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат



Разтвор от *трет.*-бутилов 1H-имидазол-1-карбоксилат (133 mg, 0.79 mmol) в безводен тетраhydroфуран (2 ml), бе охладен до -78 °C, обработен с *n*-бутиллитий, 2.5 M в хексани (320 μl, 0.79 mmol), и разбъркван в азотна атмосфера 1 h. Бавно бе прибавен разтвор от *трет.*-бутилов (3R)-6-

циклохексил-3-[3-(((4-метилфенил)сулфонил]окси)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 92) (400 mg, 0.79 mmol) в безводен тетраhydroфуран (2 ml), сместа бе оставена да се затопли до стайна температура и разбърквана при тази температура 18 h. Реакционната смес бе разпределена между етилацетат (30 ml) и вода (30 ml). Органичният слой бе промит още веднъж с вода (20 ml), изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като бледожълто масло (307 mg).

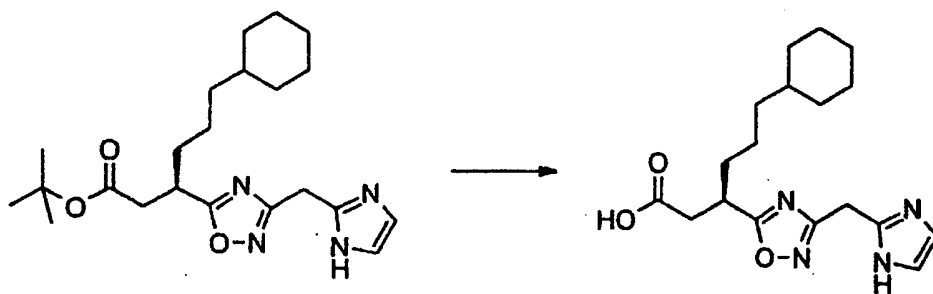
MS : 403 (MH^+).

Анализ: Намерено, C, 65.61; H, 8.91; N, 11.78 %; $C_{22}H_{34}N_4O_3$ изисква C, 65.64; H, 8.51; N, 13.92 %.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.59 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.01 (1H, s), 5.28 (2H, s), 3.40 (1H, m), 2.76 (1H, dd), 2.60 (1H, dd), 1.40 - 1.80 (10H, m), 1.10 - 1.40 (12H, m), 0.88 (4H, m).

Получаване 103:

(3R)-6-Циклохексил-3-[3-(1H-имидазол-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина



трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(1H-имидазол-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 102) (530 mg, 1.32 mmol) бе обработен с трифлуорооцетна киселина (10 ml), и разбъркван при стайна температура 1.5 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен (3 x 30 ml) и дихлорометан (2 x 30 ml), като бе получено съединението от заглавието (609 mg).

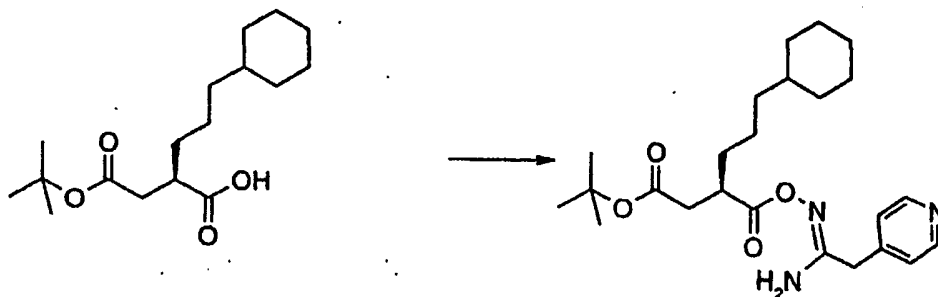
MS : 347 (MH^+).

Анализ: Намерено, C, 48.81; H, 5.61; N, 10.40 %; $C_{18}H_{26}N_4O_3 \cdot 1.5 CF_3CO_2H \cdot 0.13H_2O$ изисква C, 48.52; H, 5.38; N, 10.78 %.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.80 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.28 (1H, s), 5.41 (2H, s), 3.48 (1H, m), 2.70 - 2.95 (2H, m), 1.50 - 1.80 (7H, m), 1.10 - 1.40 (8H, m), 0.85 (2H, m).

Получаване 104:

трет.-Бутилов (3*R*)-3-[[[(*Z*)-1-амино-2-(4-пиридинил)етилиден]амино]-окси]карбонил]-6-циклохексилхексаноат



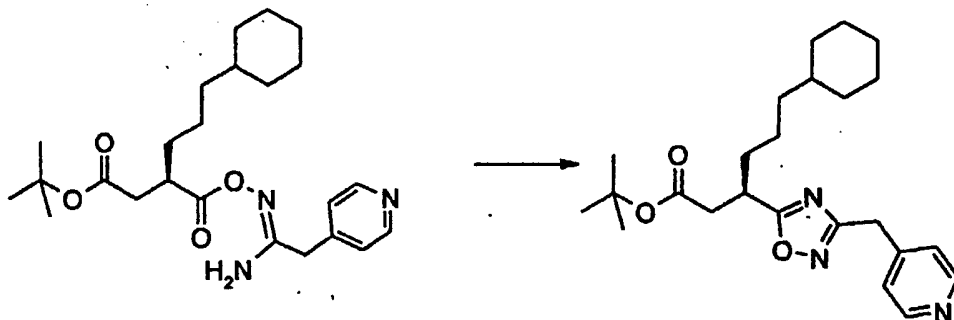
Разтвор от (2*R*)-2-(2-*трет.*-бутокс-2-оксоетил)-5-циклохексилпентанова киселина (Получаване 1) (500 mg, 1.67 mmol) в дихлорометан (20 ml), бе обработен с 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (354 mg, 1.85 mmol), *N*-метилморфолин (203 μ l, 1.85 mmol) и 1-хидроксibenзотриазол хидрат (227 mg, 1.67 mmol). Добавени бяха (1*Z*)-*N*-хидрокси-2-(4-пиридинил)етанимидамид (WO 96/00720) (374 mg, 1.67 mmol) последван от *N*-метилморфолин (369 μ l, 3.34 mmol) към реакционната смес, която бе разбърквана при стайна температура 18 h. Реакционната смес бе разреждана с вода (10 ml) и разбърквана 20 min. Слоевете бяха сепарирани през 5 микронова филтърна касета. Органичният разтворител бе отстранен, при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като жълто масло (840 mg). То бе използвано без допълнително пречистване в следващия етап.

MS : 454 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.58 (2H, d), 7.28 (2H, d), 4.90 (1H, br s), 3.57 (2H, s), 2.85 (1H, m), 2.40 (2H, m), 1.60 - 1.80 (6H, m), 1.30 - 1.60 (12H, m), 1.10 - 1.30 (6H, m), 0.87 (2H, m).

Получаване 105:

трет.-Бутилов (3R)-6-циклохексил-3-[3-(4-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат



Разтвор от трет.-бутилов (3R)-3-[[[(Z)-1-амино-2-(4-пиридинил)етилиден]амино}окси)карбонил]-6-циклохексилхексаноат (Получаване 104) (840 mg, 1.60 mmol) в ксилен (15 ml), бе нагряван 4.5 h при 130 °C. След охлаждане до стайна температура реакционната смес бе пречистена чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 90 : 10 (пентан : етилацетат), последователно изменяща се до 50 : 50 (пентан : етилацетат), при което бе получено съединението от заглавието като жълто масло (420 mg).

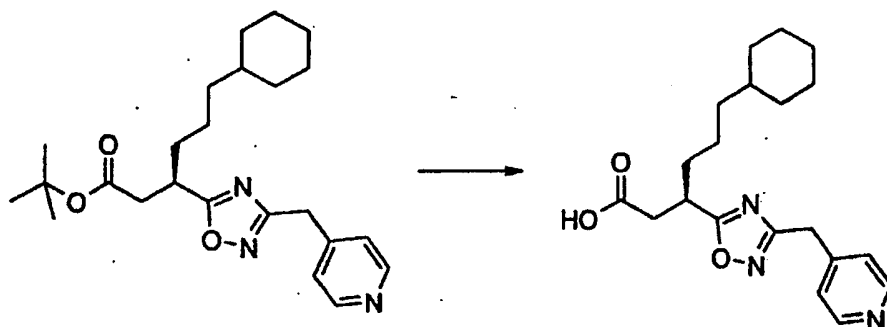
MS : 436 (MNa⁺).

Анализ: Намерено, C, 69.38; H, 8.69; N, 9.72 %; C₂₄H₃₅N₃O₃·0.1 EtOAc изисква C, 69.39; H, 8.45; N, 9.72 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.54 (2H, d), 7.21 (2H, d), 4.03 (2H, s), 3.40 (1H, m), 2.77 (1H, dd), 2.60 (1H, m), 1.60 - 1.80 (8H, m), 1.35 (9H, s), 1.10 - 1.30 (7H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 106:

(3R)-6-Циклохексил-3-[3-(4-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина



Разтвор от *трет.*-бутилов (3*R*)-6-циклохексил-3-[3-(4-пиридинил-метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 105) (400 mg, 0.97 mmol) в хлороводород в 1,4-диоксан (4 M) (5 ml), бе разбъркван при стайна температура 24 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Твърдото вещество бе разтворено в свеж хлороводород в 1,4-диоксан (4 M) и разбърквано при стайна температура 3 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като жълто масло (390 mg).

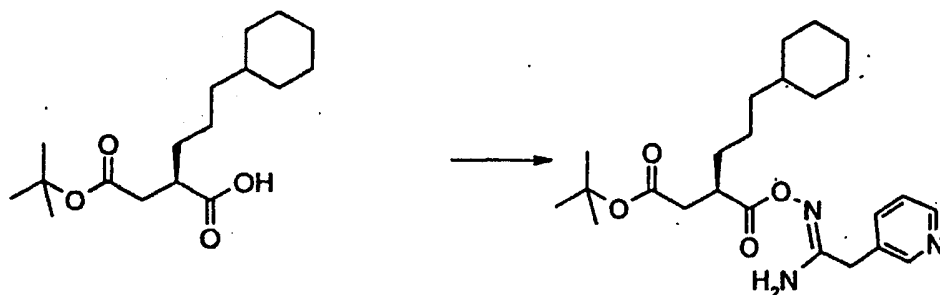
MS : 356 (M-H)⁻.

Анализ: Намерено, C, 59.65; H, 7.34; N, 9.62 %; C₂₀H₂₇N₃O₃·HCl·0.35H₂O·0.25 диоксан изисква C, 59.74; H, 7.33; N, 9.95 %.

¹H-NMR (DMSO) δ: 8.75 (2H, d), 7.78 (2H, d), 4.40 (2H, s), 3.40 (1H, m), 2.75 (2H, m), 1.50 - 1.70 (7H, m), 1.00 - 1.25 (8H, m), 0.89 (2H, m).

Получаване 107:

трет.-Бутилов (3*R*)-3-[[[(*Z*)-1-амино-2-(3-пиридинил)етилиден]амино]-окси]карбонил]-6-циклохексилхексаноат



Разтвор от (2*R*)-2-(2-*трет.*-бутоксид-2-оксоетил)-5-циклохексилпентанова киселина (Получаване 1) (500 mg, 1.67 mmol) в дихлорометан (20 ml) бе обработен с 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид

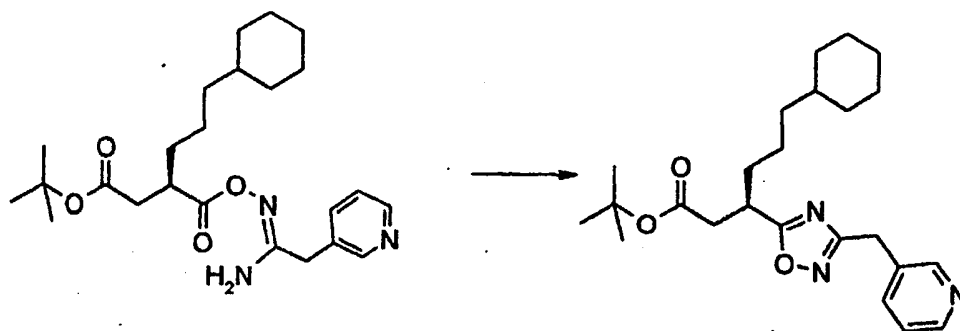
хидрохлорид (354 mg, 1.85 mmol), *N*-метилморфолин (203 μ l, 1.85 mmol) и 1-хидроксibenзотриазол хидрат (227 mg, 1.67 mmol). Прибавени бяха (1*Z*)-*N*-хидрокси-2-(3-пиридинил)етанимидамид (WO 96/00720) (374 mg, 1.67 mmol) последван от *N*-метилморфолин (369 μ l, 3.34 mmol) към реакционната смес, която бе разбърквана при стайна температура 18 h. Реакционната смес бе разредена с вода (10 ml) и разбърквана 20 min. Слоевете бяха сепарирани през 5 микронова филтърна касета. Органичният разтворител бе отстранен при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като жълто масло (835 mg). То бе използвано без допълнително пречистване в следващия етап.

MS : 432 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.55 (2H, d), 7.70 (1H, d), 7.28 (1H, d), 4.90 (2H, br s), 3.70 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.40 (2H, m), 1.60 - 1.80 (7H, m), 1.40 (9H, s), 1.10 - 1.30 (8H, m), 0.83 (2H, m).

Получаване 108:

трет.-Бутилов (3*R*)-6-циклохексил-3-[3-(3-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат



Разтвор от *трет.*-бутилов (3*R*)-3-[[[(*Z*)-1-амино-2-(3-пиридинил)-етилиден]амино]окси]карбонил]-6-циклохексилхексаноат (Получаване 107) (835 mg, 1.60 mmol) в ксилен (15 ml), бе нагряван 4.5 h при 130 °C. След охлаждане до стайна температура реакционната смес бе пречистена чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиентна система от 90 : 10 (пентан : етилацетат), последователно изменяща се до 50 : 50

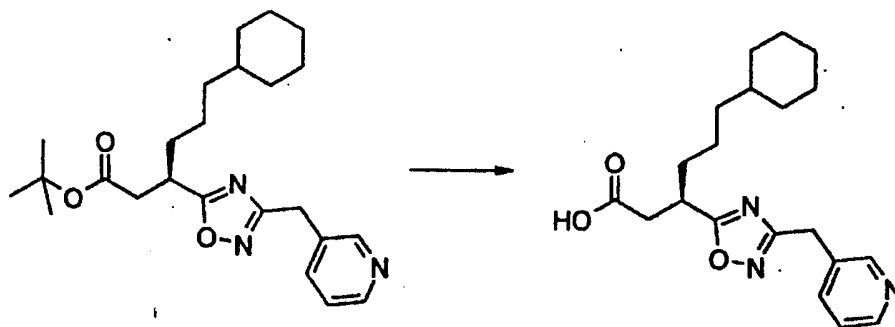
(пентан : етилацетат) и бе получено съединението от заглавието като жълто масло (443 mg).

MS : 436 (MNa^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.60 (1H, s), 8.50 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.21 (1H, m), 4.05 (2H, s), 3.41 (1H, m), 2.77 (1H, dd), 2.58 (1H, m), 1.60 - 1.75 (8H, m), 1.35 (9H, s), 1.10 - 1.25 (7H, m), 0.82 (2H, m).

Получаване 109:

(3*R*)-6-Циклохексил-3-[3-(3-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексанова киселина



Разтвор от *трет.*-бутилов (3*R*)-6-циклохексил-3-[3-(3-пиридинилметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]хексаноат (Получаване 108) (408 mg, 0.99 mmol) в хлороводород в 1,4-диоксан (4 M) (5 ml), бе разбъркван при стайна температура 18 h. Анализ с тънкослойна хроматография показва, че реакцията е протекла >90 %. Добавени бяха две-три капки концентрирана солна киселина и реакционната смес, бе разбърквана при стайна температура още 24 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Добавена бе свежа порция хлороводород в 1,4-диоксан (4 M) (4 ml) и сместа бе разбърквана при стайна температура 4 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и дестилиран азеотропно с етилацетат и диетилетер. Маслото бе изсушено при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като жълто масло (418 mg).

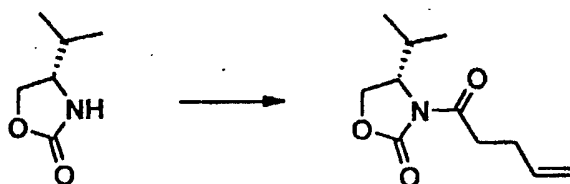
MS : 356 ($M-H$).

Анализ: Намерено, C, 59.07; H, 7.43; N, 8.71 %; $C_{20}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.4H_2O \cdot 0.7$ диоксан изисква C, 59.17; H, 7.49; N, 9.08 %.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 8.72 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.69 (1H, t), 4.25 (2H, s), 3.38 (1H, m), 2.67 (2H, t), 1.50 - 1.70 (7H, m), 1.00 - 1.25 (8H, m), 0.79 (2H, m).

Получаване 110:

(4S)-4-Изопропил-3-(4-пентеноил)-1,3-оксазолидин-2-он



Разтвор от (4S)-4-изопропил-1,3-оксазолидин-2-он (26 g, 0.2 mol) в безводен тетраhydroфуран (600 ml) бе охладен до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в азотна атмосфера и обработен с н-бутиллитий, 2.5 M в хексани (80 ml, 0.2 mol) като температурата се поддържаше под $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Щом прибавянето приключи, реакционната смес бе оставена да се затопли до $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ и бе разбърквана при тази температура 30 min. Сместа бе охладена обратно до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и обработена с разтвор от 4-пентеноилхлорид (23.7 g, 0.2 mol) в безводен тетраhydroфуран (100 ml), прибавен на капки. След разбъркване при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ за 30 min, реакционната смес бе оставена да се затопли до стайна температура. Прибавен бе наситен воден разтвор на амониев хлорид (1 L) и сместа бе екстрахирана с етилацетат (2x). Обединените органични екстракти бяха изсушени над безводен магнезиев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиент на разтворителя от 100 : 0 (пентан : етилацетат), последователно изменящ се до 70 : 30 (пентан : етилацетат), при което бе получено съединението от заглавието като жълто масло (36.3 g).

MS : 229 (MNH_4^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.85 (1H, m), 5.10 (1H, d), 5.02 (1H, d), 4.41 (1H, m), 4.22 (2H, m), 3.11 (1H, m), 2.98 (1H, m), 2.30 - 2.45 (3H, m), 0.92 (3H, d), 0.85 (3H, d).

Получаване 111:

трет.-Бутилов (3*R*)-3-[[*(4S)*-4-изопропил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]карбонил]-5-хексаноат



Разтвор от (*4S*)-4-изопропил-3-(4-пентеноил)-1,3-оксазолидин-2-он (Получаване 110) (36 g, 0.17 mol) в безводен тетраhydroфуран (650 ml), в азотна атмосфера при -78°C , бе обработен на капки с натриев бис(триметилсилил)амид, 1 M в тетраhydroфуран (188 ml, 0.19 mol), в продължение на 1.5 h, като температурата се поддържаше под -65°C . Сместа бе разбърквана 30 min при -78°C и после бе оставена да се затопли до стайна температура. Сместа бе излята в наситен воден разтвор на амониев хлорид (500 ml) и екстрахирана с диетилетер. Органичният екстракт бе промит с вода и солев разтвор, изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Кафявата суспензия бе стрита с хексан, филтрувана и промита със студен хексан. Бялото твърдо вещество бе изсушено при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието (35.8 g).

MS : 343 (MNH_4^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.78 (1H, m), 5.08 (1H, d), 5.02 (1H, s), 4.40 (1H, m), 4.18 - 4.30 (3H, m), 2.77 (1H, dd), 2.30 - 2.45 (3H, m), 2.18 (1H, m), 1.41 (9H, s), 0.91 (6H, t).

Получаване 112:

(2*R*)-2-(4,4-Диметил-2-оксопентил)-4-пентенова киселина



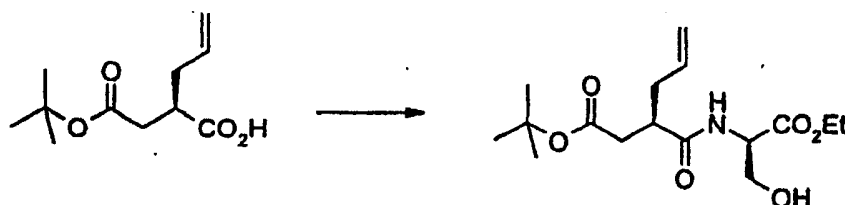
Разтвор от *трет.*-бутилов (3*R*)-3-[(4*S*)-4-изопропил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]карбонил]-5-хексаноат (Получаване 111) (37.5 g, 0.11 mol) в 1,4-диоксан (190 ml), в азотна атмосфера, бе обработен с разтвор от литиев хидроксид монохидрат (7.3 g, 0.17 mol) във вода (75 ml). Сместа бе разбърквана при стайна температура 18 h. Добавен бе допълнителен литиев хидроксид монохидрат (2.42 g, 0.06 mol) и сместа бе разпределена между етилацетат и вода. Водният слой бе подкиселен със солна киселина (2 M) (250 ml) и екстрахиран с етилацетат. Органичният екстракт бе промит със солев разтвор, изсушен над безводен магнезиев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с 50 : 50 (пентан : етилацетат), като бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (14.2 g).

MS : 232 (MNH_4^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.77 (1H, m), 5.12 (1H, d), 5.08 (1H, s), 2.90 (1H, m), 2.60 (1H, dd), 2.25 - 2.55 (3H, m), 1.43 (9H, s).

Получаване 113:

Етилов (2*S*)-2-[(2*R*)-2-(4,4-диметил-2-оксопентил)-4-пентеноил]-амино}-3-хидроксипропаноат



Разтвор от (2*R*)-2-(4,4-диметил-2-оксопентил)-4-пентенова киселина (Получаване 112) (15.91 g, 74.3 mmol), 1-хидроксибензотриазол хидрат (11.00 g, 81.4 mmol), етилов естер на L-серин хидрохлорид (13.84 g, 81.6 mmol) и *N,N*-диизопропилетиламин (27 ml, 156.0 mmol) в дихлорометан (280 ml), бе обработен с 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (15.67 g, 81.7 mmol) и разбъркван при стайна температура 18 h в азотна атмосфера. Реакционната смес бе разреждана с дихлорометан и

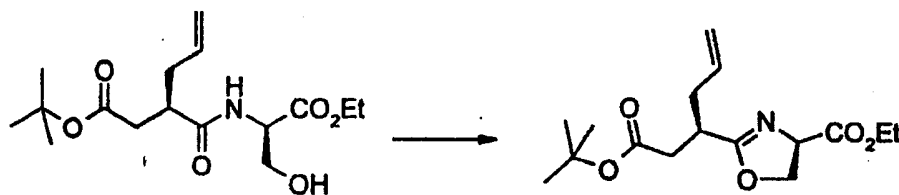
промита с вода, воден разтвор на лимонена киселина (2 M), наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат и солев разтвор, изсушена над безводен натриев сулфат и филтрувана. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като жълто масло (23.8 g).

MS : 330 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.50 (1H, br d), 5.77 (1H, m), 5.10 (2H, s + d), 4.59 (1H, m), 4.22 (2H, q), 4.02 (1H, br d), 3.84 (1H, br d), 2.85 (1H, br s), 2.55 - 2.70 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.18 (1H, m), 1.40 (9H, s), 1.30 (3H, t).

Получаване 114:

Етилов (4S)-2-[(1R)-1-(4,4-диметил-2-оксопентил)-3-бутенил]-4,5-дихидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат



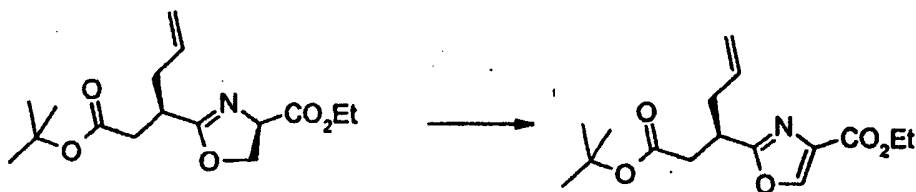
Разтвор от етилов (2S)-2-[(2R)-2-(4,4-диметил-2-оксопентил)-4-пентеноил]амино}-3-хидроксипропаноат (Получаване 113) (23.8 g, 72.3 mmol) в безводен тетраhydroфуран (300 ml), в азотна атмосфера, бе обработен с (метоксикарбонилсулфамойл)триетиламониев хидроксид триетиламин хидрохлоридна сол (43.5 g, 79.4 mmol) и разбъркван при кипене под обратен хладник 1.5 h. След като бе оставена да се охлади до стайна температура, сместа бе филтрувана, промита с етилацетат и филтратът бе концентриран при намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиент на разтворителя от 80 : 20 (хексан : диетилетер), последователно изменящ се до 50 : 50 (хексан : диетилетер), при което бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (11.0 g).

MS : 312 (MH⁺).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.73 (1H, m), 5.05 (2H, s + d), 4.66 (1H, m), 4.42 (1H, t), 4.38 (1H, t), 4.20' (2H, m), 3.95 (1H, m), 2.60 (1H, dd), 2.30 - 2.50 (3H, m), 1.41 (9H, s), 1.28 (3H, t).

Получаване 115:

Етилов 2-[(1*R*)-1-(4,4-диметил-2-оксопентил)-3-бутенил]-1,3-оксазол-4-карбоксилат



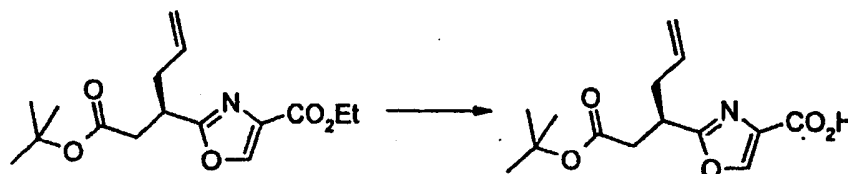
Суспензия от меден(II) бромид (50.6 g, 226.6 mmol) и хексаметилентетрамин (31.6 g, 225.5 mmol) в дихлорометан (250 ml), в азотна атмосфера, бе обработена с 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (33 ml, 220.7 mmol). Сместа бе охладена до 0 °C и обработена с разтвор от етилов (4*S*)-2-[(1*R*)-1-(4,4-диметил-2-оксопентил)-3-бутенил]-4,5-дихидро-1,3-оксазол-4-карбоксилат (Получаване 114) (17.6 g, 56.4 mmol) в дихлорометан (250 ml) през канюла. Реакционната смес бе оставена да се затопли до стайна температура и разбърквана 18 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът бе дестилиран азеотропно с етилацетат. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с 1 : 1 смес от 0.880 амонячен разтвор : наситен воден разтвор на амониев хлорид (x2), вода, солна киселина (2 M) (x3), наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат и солев разтвор. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография, върху силикагел и елуиране с градиент на разтворителя от 95 : 5 (хексан : диетилетер), последователно изменяща се до 50 : 50 (хексан : диетилетер), при което бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (11.5 g).

MS : 310 (MH^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (1H, s), 5.70 (1H, m), 5.01 (2H, s + d), 4.37 (2H, q), 3.45 (1H, m), 2.79 (1H, dd), 2.50 - 2.65 (2H, m), 2.45 (1H, m), 1.30 - 1.45 (12H, s + t).

Получаване 116:

2-[(1*R*)-1-(2-*трет.*-Бутокси-2-оксоетил)-3-бутенил]-1,3-оксазол-4-карбоксилна киселина



Бяха поставени две идентични реакции, всяка включваща следното:

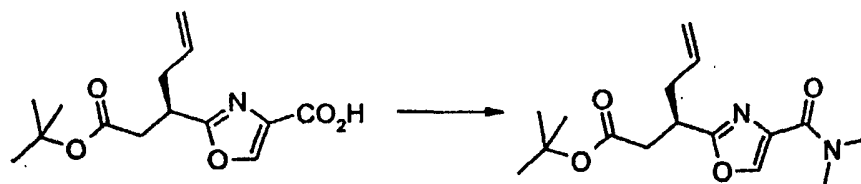
Разтвор от етилов 2-[(1*R*)-1-(4,4-диметил-2-оксопентил)-3-бутенил]-1,3-оксазол-4-карбоксилат (Получаване 115) (4.0 g, 12.9 mmol) в 1,4-диоксан (40 ml) и вода (20 ml) бе охладен до 0 °C и обработен с литиев хидроксид монохидрат (0.8 g, 19.0 mmol). Сместа бе разбърквана 4 h при 0 °C. Добавен бе допълнителен литиев хидроксид монохидрат (0.8 g, 19.0 mmol) и бе разбъркван 10 min при 0 °C. Двете реакции бяха обединени и разпределени между етилацетат и вода. Водният слой бе неутрализиран с лимонена киселина (16.3 g, 38.0 mmol) и екстрахиран с етилацетат (x3). Обединените органични екстракти бяха промити с вода и солев разтвор, изсушени над безводен натриев сулфат, филтрувани и разтворителят отстранен под намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (8.3 g).

MS : 282 (MH^+).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (1H, s), 5.70 (1H, m), 5.01 (2H, s + d), 3.47 (1H, m), 2.80 (1H, dd), 2.62 (1H, dd), 2.57 (1H, m), 2.45 (1H, m), 1.38 (9H, s).

Получаване 117:

трет.-Бутилов (3*R*)-3-{4-[(диметиламино)карбонил]-1,3-оксазол-2-ил}-5-хексаноат



Разтвор от 2-[(1*R*)-1-(2-*трет.*-бутоксид-2-оксоетил)-3-бутенил]-1,3-оксазол-4-карбоксилна киселина (Получаване 116) (10.77 g, 38.3 mmol) в дихлорометан (250 ml), при 0 °C, бе обработен с 1-хидроксibenзотриазол хидрат (5.75 g, 42.6 mmol), диметиламин хидрохлорид (3.45 g, 42.3 mmol) и *N,N*-диизопропиламин (13 ml, 75.13 mmol) и накрая с 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (8.10 g, 42.3 mmol), оставен да се затопли до стайна температура и разбъркван 20 h в азотна атмосфера. Реакционната смес бе разреждана с дихлорометан и промита с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат, воден разтвор на лимонена киселина (10 %), вода и солев разтвор, изсушена над безводен натриев сулфат и филтрувани. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиент на разтворителя от 7 : 3 (пентан : етилацетат) последователно изменяща се до 1 : 1 (пентан : етилацетат), при което бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (9.9 g).

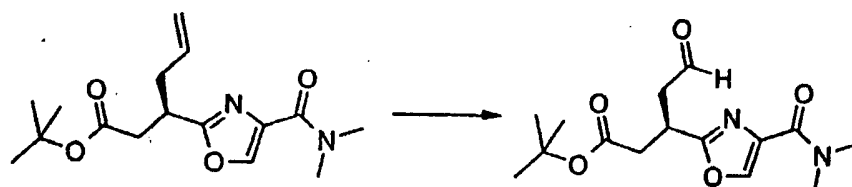
MS : 309 (MH⁺).

Анализ: Намерено, C, 61.31; H, 7.89; N, 8.92 %; C₁₆H₂₄N₂O₄·0.2H₂O изисква C, 61.60; H, 7.88; N, 8.98 %.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.00 (1H, s), 5.70 (1H, m), 5.02 (2H, s + d), 3.40 (1H, m), 3.30 (3H, m br s), 3.03 (3H, br s), 2.75 (1H, m), 2.38 (1H, dd), 2.50 (1H, t), 2.43 (1H, m), 1.39 (9H, s).

Получаване 118:

трет.-Бутилов (3*R*)-3-{4-[(диметиламино)карбонил]-1,3-оксазол-2-ил}-5-оксопентаноат



Разтвор от *трет.*-бутилов (3*R*)-3-{4-[(диметиламино)карбонил]-1,3-оксазол-2-ил}-5-хексаноат (Получаване 117) (1.0 g, 3.24 mmol) в ацетон (20 ml) и вода (20 ml) бе обработен с осмиев тетраоксид, 2.5 тегл.% в *трет.*-бутанол (500 μ l, 0.04 mmol) и разбъркван при стайна температура 5 min. Добавен бе натриев периодат (2.13 g, 10.00 mmol) и реакционната смес бе разбърквана 2 h. Реакционната смес бе разпределена между етилацетат и воден разтвор на натриев тиосульфат (20 тегл.%). Органичният слой бе промит с вода (x2) и солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат и филтруван. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (866 mg).

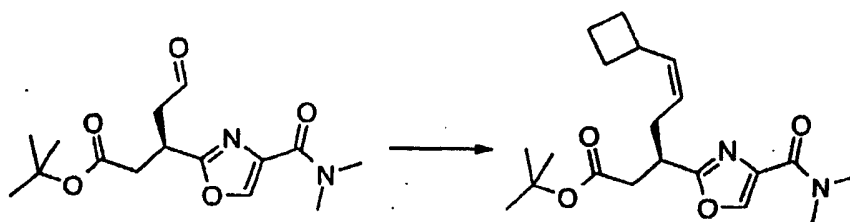
MS : 311 (MH^+).

Анализ: Намерено, C, 56.13; H, 7.13; N, 8.66 %; $C_{15}H_{22}N_2O_5 \cdot 0.6H_2O$ изисква C, 56.10; H, 7.28; N, 8.72 %.

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 9.78 (1H, s), 8.01 (1H, s), 3.87 (1H, m), 3.29 (3H, br s), 3.03 (4H, br s), 2.70 - 2.90 (2H, m), 2.64 (1H, dd), 1.39 (9H, s).

Получаване 119:

трет.-Бутилов (3*R*,5*Z*)-6-циклобутил-3-{4-[(диметиламино)карбонил]-1,3-оксазол-2-ил}-5-хексаноат



Суспензия от (циклобутилметил)(трифенил)фосфониев бромид (Получаване 122) (680 mg, 1.65 mmol) в безводен тетраhydroфуран (13 ml), в азотна атмосфера, при 0 °C, бе обработен с натриев бис(триметилсилил)амид 1 M в тетраhydroфуран (1.65 ml, 1.65 mmol) в продължение на 5 min. Светлооранжевата смес бе разбърквана 1 h при 0 °C. Към сместа бе прибавен разтвор от *трет.*-бутилов (3*R*)-3-{4-[(диметиламино)карбонил]-1,3-оксазол-2-ил}-5-оксопентаноат (Получаване 118) (428 mg, 1.38 mmol) в толуен (4 ml) и тя бе разбърквана 30 min при 0 °C и оставена да се затопли

до стайна температура за още 30 min. Прибавена бе вода (2 ml) и разтворителите бяха отстранени при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с разреден воден разтвор на калиево натриев тартарат и солев разтвор, изсушен над безводен натриев сулфат, филтруван и разтворителят отстранен под намалено налягане. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с градиент на разтворителя от 9 : 1 (хексан : етилацетат), последователно изменящ се до 1 : 1 (хексан : етилацетат), при което бе получено съединението от заглавието като безцветно масло (282 mg).

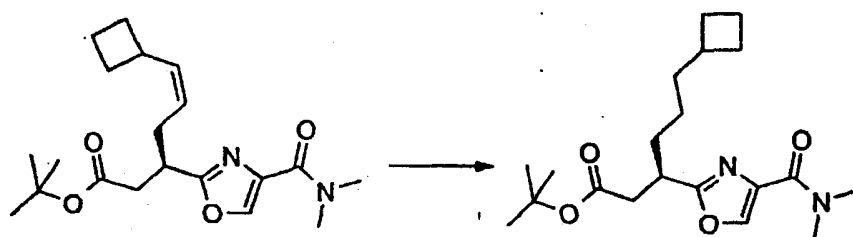
MS : 363 (MH⁺).

Анализ: Намерено, C, 65.95; H, 8.35; N, 7.72 %; C₂₀H₃₀N₂O₄·0.1H₂O изисква C, 65.95; H, 8.36; N, 7.69 %

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.00 (1H, s), 5.55 (1H, t), 5.11 (1H, q), 3.00 - 3.40 (8H, m), 2.73 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 2.30 - 2.50 (2H, m), 2.08 (2H, m), 1.70 - 1.90 (4H, m), 1.38 (9H, s).

Получаване 120:

трет.-Бутилов (3*R*)-6-циклобутил-3-{4-[(диметиламино)карбонил]-1,3-оксазол-2-ил}хексаноат



Разтвор от *трет.*-бутилов (3*R*,5*Z*)-6-циклобутил-3-{4-[(диметиламино)карбонил]-1,3-оксазол-2-ил}-5-хексаноат (Получаване 119) (260 mg, 0.72 mmol) в етанол (15 ml) бе обработен с паладиев хидроксид (250 mg) последван от амониев формиат (500 mg) и сместа бе разбърквана при кипене под обратен хладник 3 h. Реакционната смес бе оставена да се охлади до стайна температура и бе филтрувана през Arbocel. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане. Остатъкът бе разтворен в етилацетат и промит с вода и солев разтвор, изсушен над

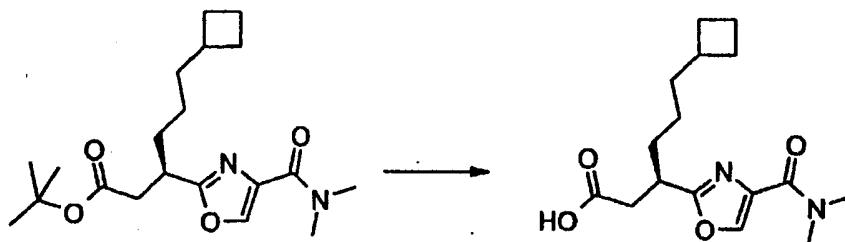
безводен натриев сулфат и филтруван. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като безцветно масло (246 mg).

MS : 366 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.17 (1H, s), 3.31 (4H, m), 3.05 (3H, m), 2.70 (1H, dd), 2.59 (1H, dd), 2.22 (1H, m), 2.00 (2H, m), 1.60 - 1.90 (4H, m), 1.55 (2H, m), 1.30 - 1.40 (11H, m) 1.07 (2H, m).

Получаване 121:

(3*R*)-6-Циклобутил-3-{4-[(диметиламино)карбонил]-1,3-оксазол-2-ил}хексанова киселина



Разтвор от *трет*-бутилов (3*R*)-6-циклобутил-3-{4-[(диметиламино)карбонил]-1,3-оксазол-2-ил}хексаноат (Получаване 120) (240 mg, 0.66 mmol) в дихлорометан (4 ml), бе обработен с трифлуорооцетна киселина (1.2 ml) и разбъркван при стайна температура 4 h. Разтворителят бе отстранен при намалено налягане и остатъкът дестилиран азеотропно от толуен и дихлорометан. Маслото бе пречистено чрез колонна хроматография върху силикагел и елуиране с 97 : 3 : 0.3 (дихлорометан: метанол: оцетна киселина), при което бе получено съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (161 mg).

MS : 309 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8.05 (1H, s), 3.33 (4H, m), 3.05 (3H, m), 2.87 (1H, dd), 2.67 (1H, dd), 2.20 (1H, m), 1.99 (2H, m), 1.60 - 1.90 (4H, m), 1.52 (2H, m), 1.36 (2H, m) 1.07 (2H, m).

Получаване 122:

(Циклобутилметил)(трифенил)фосфониев бромид



Разтвор от (бромометил)циклобутан (4.5 ml, 0.04 mol) в толуен (50 ml) бе обработен с трифенилфосфин (10.56 g, 0.04 mol) и сместа бе разбърквана при кипене под обратен хладник 2 дни, в азотна атмосфера. Сместа бе оставена да се охлади до стайна температура и обработена с хексан (50 ml). Разтворителят бе отдекантиран и прибавен допълнително хексан. Разтворителят отново бе отдекантиран. Твърдото вещество бе промито с диетилов етер (x2) и изсушено при намалено налягане до получаване на съединението от заглавието като бяло твърдо вещество (6.34 g).

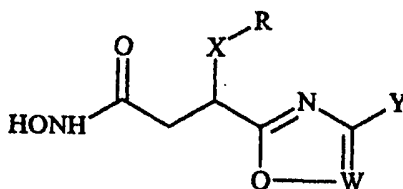
MS : 332 (MH^+).

Анализ: Намерено, C, 67.13; H, 5.88; N, 0.00 %; $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{PBr}$ изисква C, 67.16; H, 5.88; N, 0.00 %.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 7.65 - 7.90 (15H, m), 3.74 (2H, m), 2.62 (1H, br m), 1.60 - 1.80 (6H, m).

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула (I):



(I)

В която:

X е C_{1-6} алкилен или C_{2-6} алкенилен, всеки от които е по избор заместен с един или повече флуорни атоми;

R е арил или C_{3-8} циклоалкил, по избор заместен с един или повече флуорни атоми;

W е N или CZ;

Y и Z са всеки независимо H,

C_{1-4} алкил (по избор заместен с един или повече заместители, независимо избрани от халоген, $S(O)_p R^6$, OR^5 , $CONR^1 R^2$, $CO_2 R^7$ и арил),

C_{1-4} алканойл по избор заместен с един или повече халоген,

C_{1-4} алкоксикарбонил по избор заместен с един или повече халоген, или $CONR^1 R^2$;

R^1 и R^2 са всеки независимо избрани от H, C_{3-8} циклоалкил, C_{1-4} алкил (по избор заместен с C_{3-8} циклоалкил, арил, $CO_2 H$, $CO_2 R^5$ и/или $NR^3 R^4$),

или R^1 и R^2 могат да бъдат взети заедно с азота, към който те са присъединени до получаване на 4- до 6-членен хетероциклен пръстен съдържащ по избор един или два допълнителни хетероатоми в пръстена, независимо избрани от N, O и S,

който хетероциклен пръстен е по избор бензо- или пиридо-кондензиран,

и който хетероциклен пръстен е по избор заместен с C_{1-4} алкил, CO_2H , CO_2R^5 , арил и/или NR^3R^4 ;

R^3 и R^4 са всеки независимо избрани от H, C_1 - C_4 алкил или C_{1-4} алкоксикарбонил, по избор заместени с един или повече халоген,

или R^3 и R^4 могат да бъдат взети заедно с азотния атом, към който те са присъединени до образуване на морфолинов, пиперидинов, азетидинов или пиперазинов (по избор N-заместен с C_{1-4} алкил) остатък;

R^5 е C_{1-4} алкил, по избор заместен с CO_2R^7 или $CONR^3R^4$, или R^5 е арил;

R^6 е C_{1-4} алкил, по избор заместен с един или повече халоген, или арил;

R^7 е H или R^6 ;

p е 0, 1 или 2;

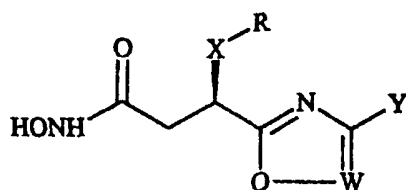
“Арил” е моно- или бициклена ароматна карбоциклена или хетероциклена система, съдържаща от 5 до 10 пръстенни атоми, включително до 3 хетеро-атома, избрани от N, O и S,

при което, ако има N атом в пръстена, той може да присъства като N-оксид,

която пръстенна система е по избор заместена с до 3 заместителя, независимо избрани от халоген, C_{1-4} алкил, по избор заместен с един или повече халоген, C_{1-4} алкокси по избор заместен с един или повече халоген, фенил, пиридил, CO_2H , $CONR^3R^4$, $CO_2(C_{1-4}алкил)$, NR^3R^4 , OH и $OC(O)(C_{1-4}алкил)$;

и техни фармацевтично приемливи соли, солвати (включително хидрати) и пролекарствени средства.

2. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно претенция 1, при което съединението с формула (I) има стереохимията с формула (IA):



(IA)

3. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно всяка една от предходните претенции, в което W е N.

4. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно претенция 1 или 2, където W е CZ и поне един от Y и Z е H или C₁₋₄алкил (по избор заместен с един или повече халоген).

5. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно претенция 4, в което W е CZ и Z е H или C₁₋₄алкил, по избор заместен с един или повече халогенни атоми.

6. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно претенция 5, в което Z е H или метил по избор заместен с един или повече флуорни атоми.

7. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно претенция 6, в което Z е H или метил.

8. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно всяка една от предходните претенции, в което X е линеен C₂₋₄алкиленов остатък, по избор заместен с един или повече флуорни атоми.

9. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно всяка една от предходните претенции, в което R е C_{3-8} циклоалкил, по избор заместен с един или повече флуорни атоми.

10. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно всяка една от предходните претенции, в което Y е C_{1-4} алкил (по избор заместен с един или повече заместители, независимо избрани от халоген, $S(O)_pR^6$, OR^5 , $CONR^1R^2$, CO_2R^7 и арил), C_{1-4} алкоксикарбонил или $CONR^1R^2$.

11. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно всяка една от предходните претенции, в което X е пропилен.

12. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно всяка една от предходните претенции, в което R е циклобутил или циклохексил по избор заместен с един или повече флуорни атоми.

13. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно всяка една от предходните претенции, в което Y е метил, изопропил, метоксиметил, 2-метоксиетил, (пиролидино) $COCH_2$, фенилсулфонилметил, 4-хлорофеноксиметил, (пиридин-2-ил)метил, (пиридин-3-ил)метил, (пиридин-4-ил)метил, (имидазол-2-ил)метил, $CO_2(C_{1-2}$ алкил), $CONH_2$, $CONH(C_{1-4}$ алкил (по избор заместен с C_{3-8} циклоалкил, арил, CO_2H или CO_2R^5)), $CON(C_{1-4}$ алкил)(C_{1-4} алкил(по избор заместен с C_{3-8} циклоалкил, арил, CO_2H или CO_2R^5)), или $CONR^1R^2$, където R^1 и R^2 са взети заедно с азота, към който те са присъединени до образуване на 4- до 6-членен хетероциклен пръстен, съдържащ по избор един или два допълнителни хетероатома в пръстена, независимо избрани от N, O и S,

при което хетероцикленият пръстен е по избор бензо- или пиридо-кондензиран,

и който хетероциклен пръстен е по избор заместен с C_{1-4} алкил, CO_2H , CO_2R^5 , арил или NR^3R^4 .

14. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно всяка една от предходните претенции, в което R е циклобутил или циклохексил.

15. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно всяка една от предходните претенции, в което Y е $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, CONH_2 , CONHCH_3 , $\text{CONH}(n\text{-C}_3\text{H}_7)$, $\text{CONH}(i\text{-C}_3\text{H}_7)$, (циклопропил) CH_2NHCO , (циклобутил) CH_2NHCO , (2-метоксифенил) CH_2NHCO , (4-метоксифенил) CH_2NHCO , (пиридин-2-ил) CH_2NHCO , $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, (4-диметиламинопиперидинил) CO , (3-морфолиноазетидинил) CO , (4-(пиридин-4-ил)пиперидино) CO , (пиридин-2-ил) $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}$, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, (3-метоксикарбонилазетидинил) CO , (3-карбоксиазетидинил) CO , метил, изопропил, метоксиметил, 2-метоксietил, (пиролидино) COCH_2 , фенилсулфонилметил, 4-хлорофеноксиметил, (пиридин-2-ил)метил, (пиридин-3-ил)метил, (пиридин-4-ил)метил, (имидазол-2-ил)метил, бензиламинокарбонил, пиперидинокарбонил, (2,3-дихидроизоиндол-2-ил) CO , (1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-2-ил) CO , морфолинокарбонил, 4-метилпиперазинокарбонил, (5-аза-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-2-ил) CO или N-метилбензиламинокарбонил.

16. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно всяка една от предходните претенции, в което R е циклохексил.

17. Съединение, сол, солват или пролекарствено средство съгласно всяка една от предходните претенции, в което Y е CONH_2 , CONHCH_3 или $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$.

18. Съединение или сол, или техни солват или пролекарствено средство, с формула (I) съгласно претенция 1, в които заместителите са, както са специфицирани в съединенията от Примерите, описани тук.

19. Съединение съгласно претенция 1, което е избрано от:

5-{{(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид;

5-{{(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-N-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид; и

5-{{(1R)-4-циклохексил-1-[2-(хидроксиамино)-2-оксоетил]бутил}-N,N-диметил-1,2,4-оксадиазол-3-карбоксамид,

и техните соли и солвати.

20. РСР инхибитор, който е селективен срещу MMP-1 и/или MMP-2 и/или MMP-9 и/или MMP-14.

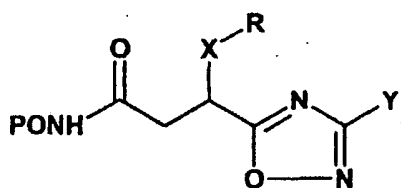
21. Субстанция съгласно всяка предходна претенция за използване в медицината.

22. Използване на субстанция съгласно всяка от претенциите 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20, в производството на лекарствено средство за лечение на състояние, медирано от РСР.

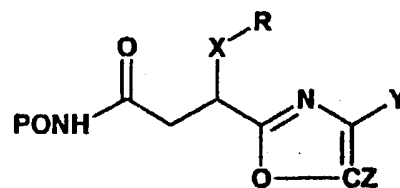
23. Фармацевтичен състав съдържащ субстанция съгласно съгласно всяка една от претенции 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 и фармацевтично приемлив разредител, носител или спомагателна добавка.

24. Метод за лечение на състояние, медирано от РСР, състоящ се в приложение на терапевтично ефективно количество от субстанция съгласно всяка една от претенции 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

25. Процес за получаване на съединение с формула (I) както е дефинирано в претенция (I) който включва отстраняване защитата на съединение с формула (III) или (VIII),



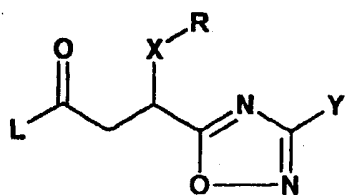
(III)



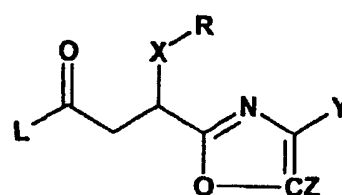
(VIII)

както е подходящо, където Р е О-защитна група и другите заместители са, както са дефинирани в претенция 1.

26. Процес за получаване на съединение с формула (I) както е дефинирано в претенция 1, който включва взаимодействие на съединение с формула (II) или (IX)



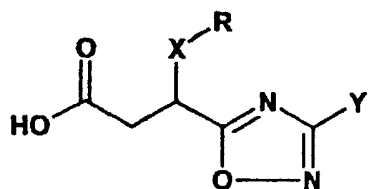
(II)



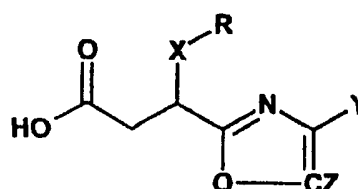
(IX)

както е подходящо, където L е подходяща отцепваща се група и другите заместители са, както са дефинирани в претенция 1, с хидроксиламин или негова сол, ако е необходимо с основа.

27. Процес за получаването на съединение с формула (II) или (IX) както е дефинирано в претенция 26, който включва взаимодействие на съединение с формула (IV) или (X) както е подходящо



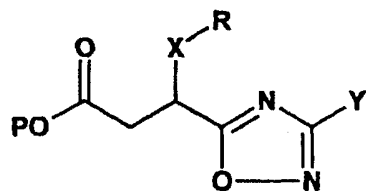
(IV)



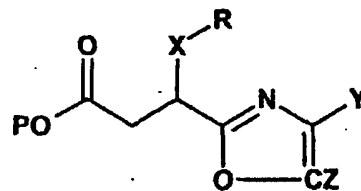
(X)

с подходящ активиращ реагент за въвеждане на "L" остатъка.

28. Процес за получаване на съединение с формула (IV) или (X) както е дефинирано в претенция 27, който включва отстраняване защитата на съединение с формула (V) или (XI), както е подходящо,



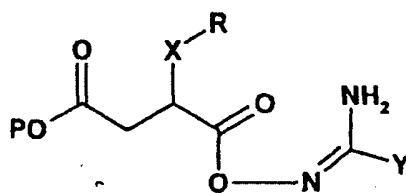
(V)



(XI)

където R е O-защитна група.

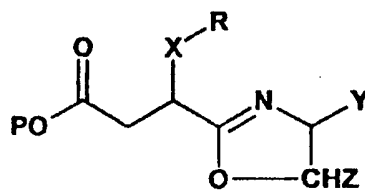
29. Процес за получаването на съединение с формула (V) както е дефинирано в претенция 28, който включва вътрешна кондензация на съединение с формула (VI)



(VI)

където R е O-защитна група.

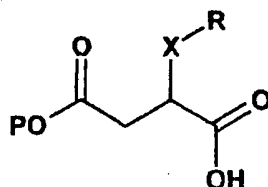
30. Процес за получаването на съединение с формула (XI) както е дефинирано в претенция 28, който включва дехидрогениране на съединение с формула (XII)



(XII)

където R е O-защитна група.

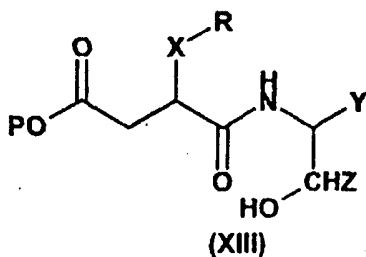
31. Процес за получаване на съединение с формула (VI) както е дефинирано в претенция 29, който включва взаимодействие на съединение с формула (VII)



(VII)

със съединение с формула $YC(=NOH)NH_2$.

32. Процес за получаване на съединение с формула (XII) както е дефинирано в претенция 30, който включва вътрешна кондензация на съединение с формула (XIII):



(XIII)

33. Процес за получаване на съединение с формула (XII) както е дефинирано в претенция 32, който включва кондензация на съединение с формула (VII), както е дефинирано в претенция 31 със съединение с формула $NH_2CH(Y)CH(Z)OH$.

34. Съединение с формула (II), както е дефинирано в претенция 26.
35. Съединение с формула (III), както е дефинирано в претенция 25.
36. Съединение с формула (IV), както е дефинирано в претенция 27.
37. Съединение с формула (V), както е дефинирано в претенция 28.
38. Съединение с формула (VI), както е дефинирано в претенция 29.

39. Съединение с формула (VII), както е дефинирано в претенция 31.
40. Съединение с формула (VIII), както е дефинирано в претенция 25.
41. Съединение с формула (IX), както е дефинирано в претенция 26.
42. Съединение с формула (X), както е дефинирано в претенция 27.
43. Съединение с формула (XI), както е дефинирано в претенция 28.
44. Съединение с формула (XII), както е дефинирано в претенция 30.
45. Съединение с формула (XIII), както е дефинирано в претенция 32.
46. (2R)-2-[2-(трет.-Бутокси)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина.
47. (4S)-4-Бензил-3-(5-циклохексилпентаноил)-1,3-оксазолидин-2-он.
48. трет.-Бутилов 3-{{{(4S)-4-бензил-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил}карбонил}-6-циклохексилхексаноат
49. 2-[2-(трет.-Бутокси)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина.
50. 1-трет.-Бутилов естер на 3-(диетоксифосфорил)янтърна киселина.
51. (E)-2-[2-(трет.-Бутокси)-2-оксоетил]-5-фенил-2-пентенова киселина.
52. (R)-2-[2-(трет.-Бутокси)-2-оксоетил]-5-фенилпентанова киселина.
53. Циклохексиламинова сол на (R)-2-[2-(трет.-бутокси)-2-оксоетил]-5-циклохексилпентанова киселина.