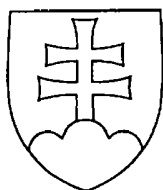


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

810-2002

- (22) Dátum podania prihlášky: **12. 12. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9930570.8**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 12. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 9. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/IB00/01855**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO01/47901**

(13) Druh dokumentu: **A3**

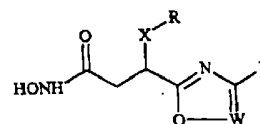
(51) Int. Cl.7 :

**C07D271/06,
C07D263/34,
C07D413/06,
C07D413/12,
C07D413/10,
C07D471/04,
C07K 5/078,
A61K 31/421,
A61K 31/422,
A61K 31/4245,
A61P 17/02,
C07C 69/08,
C07F 9/40,
C07C259/14,
C07C233/48,
C07C317/44
//(C07D471/04)**

- (71) Prihlasovateľ: **Pfizer Inc., New York, NY, US;**
(72) Pôvodca: **Bailey Simon, Sandwich, Kent, GB;
Billotte Stephane, Sandwich, Kent, GB;
Derrick Andrew, Michael, Sandwich, Kent, GB;
Fish Paul Vincent, Sandwich, Kent, GB;
James Kim, Sandwich, Kent, GB;
Thomson Nicholas Murray, Sandwich, Kent, GB;**
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Ox (adi) azolyhydroxanové kyseliny užitočné ako inhibítory prokolagén C-proteinázy**

- (57) Anotácia:
Sú opísané zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ich soli, ich solváty, ich proliečivá a pod., kde všeobecné symboly majú význam uvedený v nárokoch. Uvedené zlúčeniny sú inhibítormi prokolagén C-proteinázy (PCP) a sú užitočné pri stavoch mediovaných PCP.



(I)

Ox(adi)azolyhydroxámové kyseliny užitočné ako inhibítory prokolagén C-proteinázy

Oblasť techniky

Vynález sa týka určitej triedy zlúčenín a ich farmaceuticky vhodných solí, solvátov a prolievčiv týchto entít, ktoré inhibujú prokolagén C-proteinázu (PCP). Tieto látky sú preto užitočné pri liečení cicavcov trpiacich stavmi, ktoré je možné zmierniť inhibíciou PCP. Predmetom záujmu je predovšetkým liečenie rán zabráňujúce tvorbe jaziev.

Doterajší stav techniky

Fibrotické tkanivá, ako kožné jazvy, sú charakteristické nadmernou akumuláciou extracelulárnej matrice, najmä kolagénu typu I. Predpokladá sa, že inhibícia ukladania kolagénu znižuje tvorbu jazvovitého tkaniva. Kolagén je vylučovaný vo forme prekursoru, prokolagénu, ktorý je štiepením C-terminálneho propeptidu prokolagén C-proteinázou transformovaný na nerozpustný kolagén. PCP je metaloproteináza dependentná na zinku, ktorá je vylučovaná TGF β -aktivovanými fibroblastmi, patriaca do podrodiny proteináz typu astacinu a je schopná štiepiť C-terminálny peptid prokolagénov typu I, II a III. Údaje napovedajú, že PCP aktivuje lyzyl oxidázu, enzým nezbytný pri tvorbe kovalentných priečných väzieb, ktoré stabilizujú vlákňitú formu kolagénu. Inhibícia PCP teda môže nie len znížiť ukladanie kolagénu, ale tiež zvýšiť dostupnosť kolagénu pre degradáciu.

Kolagén je okrem iných integrálnou súčasťou správnej tvorby spojivového tkaniva. Nadmerná alebo nedostatočná produkcia kolagénu alebo produkcia abnormálneho kolagénu (vrátane nesprávne spracovaného kolagénu) bola daná do súvislosti s radom

chorôb a porúch spojivového tkaniva. Hromadiace sa dôkazy svedčia o tom, že PCP je kľúčový enzým nezbytný na správnu maturáciu kolagénu (pozri napríklad medzinárodnú patentovú prihlášku WO 97/05865).

Vynález sa týka látok, ktoré sú schopné inhibovať PCP aktivitu za účelom regulácie, modulácie a/alebo zníženia tvorby a ukladania kolagénu. Konkrétnejšie sa vynález týka použitia zlúčenín a farmaceutických kompozícií na ich báze na liečenie rôznych stavov, ktoré súvisia s produkciou kolagénu.

V súčasnosti bolo identifikovaných viac ako 19 typov kolagénu. Tieto kolagény, vrátane vláknitých typov kolagénu I, II a III, sú syntetizované vo forme prekurzorových molekúl prokolagénu, ktoré oproti kolagénu obsahujú aminoterminálne a karboxyterminálne peptidové posuny. Tieto peptidy, uvádzané ako "pro-regióny", sú označované ako N- a C-propeptidy. Pro-regióny sú typicky odštepované po vylúčení prokolagénu, prekurzoru s trojitou skrutkovicovou molekulou, z bunky za vzniku maturovanej trojitej skrutkovicovej molekuly kolagénu. Po odštiepení je maturovaná molekula kolagénu schopná sa združovať napríklad do vysoko štruktúrovaných kolagénových vlákien. Pozri napríklad Fessler a Fessler, 1978, Annu. Rev. Biochem. 47: 129 až 162; Bornstein a Traub, 1979: The Proteins (eds. Neurath, H. a Hill, R. H.), Academic Press, New York, str. 412 až 632; Kivirikko et al., 1984: Extracellular Matrix Biochemistry (eds. Piez, K. A. a Reddi, A. H.), Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, str. 83 až 118; Prockop a Kivirikko, 1984, N. Engl. J. Med. 311: 376 až 383; Kuhn, 1987: Structure and Function of Collagen Types (eds. Mayne, R. a Burgeson, R. E.), Academic Press, Inc., Orlando, Fla., str. 142.

Do súvislosti s nesprávnou alebo neregulovanou produkciou kolagénu bol daný rad stavov, ako je patologická fibróza alebo zjazvenie, ako endokardiálna skleróza, idiopatická intersticiálna fibróza, intersticiálna pľúcna fibróza, perimuskulárna fibróza, Symmersova fibróza, pericentrálna fibróza, hepatitída, dermatofibróm, cirhóza, biliárna cirhóza a alkoholická cirhóza, akútna pľúcna fibróza, idiopatická pľúcna fibróza, akútny syndróm respiračnej tiesne, fibróza obličiek/glomerulonefritída, fibróza obličiek/diabetická nefropatia, skleroderma/systemická, skleroderma/lokálna, keloidy, hypertrofické jazvy, ťažká kĺbová adhézia/artritída, myelofibróza, zjazvenie rohovky, cystická fibróza, svalová dystrofia (Duchennena), srdcová fibróza, svalová fibróza/odškieranie sietnice, zúženie esofágu a Pyronieho choroba. Ďalšie fibrotické poruchy môžu byť indukované alebo vyvolané chirurgickým zákrokom, ako je revízia jaziev/plastická operácia, glaukóm, kataraktová fibróza, zjazvenie rohovky, kĺbová adhézia, choroba graft-versus host, operácia kĺbu, úžinový nervový syndróm, Dupuytrenova kontraktúra, gynekologicko-porodnické adhérie/fibrózy, pelvické adhérie, peridurálna fibróza a restenóza. Ako iné stavy, pri ktorých kľúčovú úlohu hrá kolagén, je možné uviesť popáleniny. Fibróza pľúcneho tkaniva je tiež pozorovaná pri pacientoch trpiacich chronickou obštrukčnou chorobou dýchacích ciest (COAD) a astmou. Jedna stratégia pri liečení týchto chorôb a stavov je založená na inhibícii nadprodukcie a/alebo ukladania a/alebo neregulácie kolagénu. Identifikácia a izolácia molekúl, ktoré regulujú, inhibujú a/alebo modulujú produkciu a ukladanie kolagénu sú teda predmetom hlavného lekárskeho záujmu.

Nedávno podaný dôkaz napovedá, že PCP je nezbytný kľúčový enzým, ktorý katalyzuje štiepenie C-propeptidu prokolagénu, čo sa preukázalo pri vláknitých kolagénoch, ako kolagéne typu I, II a III.

PCP bola po prvý raz pozorovaná v kultivačnom médiu ľudských a myších fibroblastov (Goldberg et al., 1975, Cell. 4:45-50; Kessler a Goldberg, 1978, Anal. Biochem. 86:463-469) a fibroblastov hydínových šliach (Duskin et al., 1978, Arch. Biochem. Biophys. 185:326-332; Leung et al., 1979, J. Biol. Chem. 254:224-232). Bola takisto identifikovaná kyslá proteináza, ktorá odstraňuje C-terminálne propeptidy z prokolagénu typu I (Davidson et al., 1979, Eur. J. Biochem. 100:551).

Čiastočne purifikovaný proteín s PCP aktivitou bol získaný z kostenej lebečnej klenby kurčiat v roku 1982 (Njieha et al., 1982, Biochemistry 23: 757 až 764). V roku 1985 bola z kondicionovaného média šliach kuracích embryí izolovaná, purifikovaná a charakterizovaná kuracia PCP (Hojima et al., 1985, J. Biol. Chem. 260: 15996 až 16003). Následne bola z média kultivovaných myších fibroblastov purifikáciou izolovaná myšia PCP (Kessler et al., 1986, Collagen Relat. Res. 6: 249 až 266; Kessler a Adar, 1989, Eur. J. Biochem. 186: 115 až 121). Nakoniec bola identifikovaná cDNA kódujúca ľudskú PCP, ako je uvedené v hore uvedených článkoch a odkazoch.

Skúšky vykonávané s týmito purifikovanými formami kuracej a myšej PCP ukázali, že sa tento enzým podieľa na tvorbe funkčných vlákien kolagénu (Fertala et al., 1994, J. Biol. Chem. 269: 11584).

V dôsledku zjavnej dôležitosti tohto enzýmu pri produkcii kolagénu vedci identifikovali rad inhibítorov PCP (pozri napríklad Hojima et al., hore). Aktivita inhibítora PCP sa napríklad preukázala pri niekoľkých chelátoroch kovov. Podobne sa ukázalo, že chymostatin a pepstatin A sú relatívne silné inhibítory PCP.

Okrem toho sa zdá, že aktivita PCP je aspoň sčasti inhibovaná α_2 -makroglobulínom, ovostatinom a fetálnym hovädzím sérom.

Podobne sa uvádza, že ditiotreitol, SDS, konkavalin A, Zn^{2+} , Cu^{2+} a Cd^{2+} majú inhibičný účinok pri nízkych koncentráciách. Inhibičný účinok pri koncentráciách 1 až 10mM majú tiež niektoré redukčné činidlá, niektoré aminokyseliny, fosfáty a síran amónny. Ďalej sa ukázalo, že enzým je inhibovaný bázickými aminokyselinami lyzínom a arginínom (Leung et al., hore; Ryhanen et al., 1982, Arch. Biochem. Biophys. 215: 230 až 235). Rovnako sa ukázalo, že aktivitu PCP inhibujú vysoké koncentrácie chloridu sodného alebo Tris-HCl tlmivého roztoku. Uvádza sa, že napríklad 0,2, 0,3 a 0,5M chlorid sodný znižuje aktivitu PCP na 66, 38 a 25 % hodnoty pozorovanej pri štandardnej skúškovej koncentrácii 0,15M. Tris-HCl tlmivý roztok výrazne inhibuje aktivitu v 0,2 až 0,5M koncentrácii. (Hojima et al., hore). Aktivita PCP a jej inhibícia boli stanovené pri použití radu rôznych skúšok (pozri napríklad Kessler a Goldberg, 1978, Anal. Biochem. 86: 463; Njieha et al., 1982, Biochemistry 21: 757 až 764). Ako je uvedené v rade publikácií, enzým sa obvyklými biochemickými postupmi ťažko izoluje a identita cDNA sekvencie kódujúcej taký enzým nebola až do oznámenia v hore uvedených publikáciách a súvisiacich patentových prihláškach známa.

Vzhľadom na svoju základnú úlohu pri tvorbe a maturácii kolagénu sa PCP javí ako ideálny cieľ na liečenie chorôb súvisiacich s nesprávnou alebo neregulovanou produkciou a maturáciou kolagénu. O žiadnom z doposiaľ opísaných inhibítorov sa však nepreukázalo, že by bol účinným liečivom pri liečení chorôb a stavov súvisiacich s kolagénom.

Existuje teda potreba vyvinúť účinné zlúčeniny, ktoré by špecificky inhibovali aktivitu PCP za účelom regulácie a modulácie abnormálnej alebo nesprávnej produkcie kolagénu. V tom spočíva úloha tohto vynálezu.

Matričné metaloproteinázy (MMP) tvoria rodinu štruktúrne podobných metaloproteináz obsahujúcich zinok, ktoré sa účastnia prestavby, opravy a degradácie extracelulárnych matričných proteínov ako súčasti normálnych fyziologických procesov i patologických stavov.

Ďalšou dôležitou funkciou určitých MMP je aktivovať iné enzýmy, vrátane iných MMP, odštepovaním pro-domény z ich proteázovej domény. Určité MMP čiže pôsobia ako regulátory aktivity iných MMP, takže nadprodukcia jednej MMP môže viesť k nadmernej proteolýze extracelulárnej matrice inou MMP. Napríklad MMP-14 aktivuje pro-MMP-2.

Počas hojenia normálnych a chronických rán je MMP-1 exprimovaná migrujúcimi keratinocytmí na okrajoch rany (U. K. Saarialho-Kere, S. O. Kovacs, A. P. Pentland, J. Clin. Invest. 1993, 92, 2858 až 2866). Existuje dôkaz, ktorý naznačuje, že MMP-1 je potrebná na migráciu keratinocytov na matrici kolagénu typu I in vitro, a je celkom inhibovaná prítomnosťou neselektívneho inhibítora MMP SC44463 ((N4-hydroxy)-N1-[(1S)-2-(4-metoxifenyl)metyl-1-((1R)-metylamino)karbonyl]]-(2R)-2-(2-metylpropyl)butándiamidu) (B. K. Pilcher, J. A. Dumin, B. D. Sudbeck, S. M. Krane, H. G. Welgus, W. C. Parks, J. Cell Biol., 1997, 137, 1 až 13). Migrácia keratinocytov in vivo je nezbytná na efektívne hojenie rán.

Zdá sa, že MMP-2 a MMP-9 hrajú dôležitú úlohu pri hojení rán počas rozšírenej remodelačnej fázy a nástupu reepitelizácie (M.

S. Agren, Brit. J. Dermatology, 1994, 131, 63440; T. Salo, M. Mäkänen, M. Kylmäniemi, Lab. Invest., 1994, 70, 176-82). Účinný neselektívny inhibítor MMP BB94 ((2S,3R)-5-metyl-3-[[[(1S)-1-(metylkarbamoyl)-2-fenyletyl]karbamoyl]-2-[(2-tienyltio)metyl]-hexanohydroxámová kyselina, batimastat) inhibuje inváziu endoteliálnych buniek do základnej membrány, a tým inhibuje angiogenézu (G. Tarboletti, A. Garofalo, D. Belotti, T. Drudis, P. Borsotti, E. Scanziani, P. D. Brown, R. Giavazzi, J. Natl. Cancer Inst., 1995, 87, 293 až 298). Existuje dôkaz, že pre tento proces je nezbytná aktívna MMP-2 a/alebo 9.

Predpokladá sa, že PCP inhibítory, ktoré významne inhibujú MMP-1 a/alebo 9, môžu zhoršovať hojenie rán. MMP-14 je zodpovedná za aktiváciu MMP-2, takže inhibícia MMP-2 by tiež mohla viesť k zhoršeniu hojenia rán.

Posledné prehľady MMP je možné nájsť v Zask et al, Current Pharmaceutical Design, 1996, 2, 624 až 661; Beckett, Exp. Opin. Ther. Patents, 1996, 6, 1305 až 1315; a Beckett et al, Drug Discovery Today, zv. 1 (č. 1), 1996, 16 až 26.

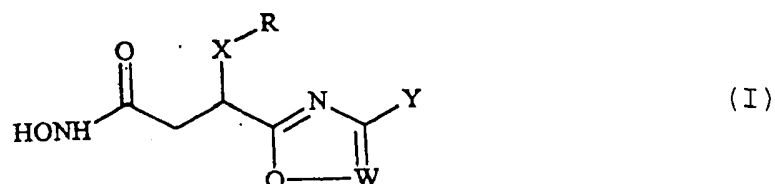
Alternatívne názvy rôznych MMP a substrátov, na ktoré pôsobia, sú uvedené v nasledujúcej tabuľke (Zask et al., hore).

Enzým	Iné názvy	Prednostné substráty
MMP-1	Kolagenáza-1, intersticiálna kolagenáza	Kolagény I, II, III, VII, X, želatíny
MMP-2	Želatináza A, 72kDa želatináza	Želatíny, kolagény IV, V, VII, X, elastín, fibronektin; aktivuje pro-MMP-13

MMP-3	Stromelyzín-1	Proteoglykány, laminin, fibronektin, želatíny.
MMP-7	Pump, matrilýzín	Proteoglykány, laminin, fibronektin, želatíny, kolagén IV, elastin, aktivuje pro MMP-1 a -2,
MMP-8	Kolagenáza-2, neutrofilová kolagenáza	Kolagény I, II, III
MMP-9	Želatináza B, 92kDa želatináza	Želatíny, kolagény IV, V, elastin
MMP-12	Makrofágová metalo-elastáza	Elastin, Kolagén IV, fibronektin, aktivuje pro-MMP-2 & 3
MMP-13	Kolagenáza-3	Kolagény I, II, III, želatíny
MMP-14	MT-MMP-1	Aktivuje pro-MMP-2 & 13, želatíny
MMP-15	MT-MMP-2	neznámy
MMP-16	MT-MMP-3	aktivuje pro-MMP-2
MMP-17	MT-MMP-4	neznámy

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

X predstavuje alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylén s 2 až 6 atómami uhlíka, z ktorých každý je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru;

R predstavuje arylskupinu alebo cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami fluóru;

W predstavuje dusík alebo skupinu CZ;

Y a Z predstavuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru skladajúceho z halogénu, skupiny $S(O)_pR^6$, OR^5 , $CONR^1R^2$, CO_2R^7 a arylskupiny; alkanoylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, alebo $CONR^1R^2$;

R^1 a R^2 predstavuje každý nezávisle vodík, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú cykloalkylskupinou s 3 až 8 atómami uhlíka, arylskupinou, CO_2H , CO_2R^5 a/alebo NR^3R^4 ; alebo R^1 a R^2 môžu byť brané dohromady spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, za vzniku štvor- až šesťčlenného heterocyklického kruhu, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo dva ďalšie kruhové heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, kyslíka a síry, pričom tento heterocyklický kruh je prípadne benzo- alebo pyridoanelovaný a je prípadne

substituovaný alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, CO_2H , CO_2R^5 , arylskupinou a/alebo NR^3R^4 ;

R^3 a R^4 predstavuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, alebo R^3 a R^4 môžu byť brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, za vzniku morfolínového, piperidínového, azetidínového alebo piperazínového, prípadne N-substituovaného alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, zvyšku;

R^5 predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú CO_2R^7 alebo CONR^3R^4 , alebo R^5 predstavuje arylskupinu;

R^6 predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu alebo arylskupinu;

R^7 predstavuje atóm vodíka alebo R^6 ;

p predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;

aryl predstavuje mono- alebo bicyklický aromatický karbo-cyklický alebo heterocyklický systém obsahujúci 5 až 10 kruhových atómov, vrátane až 3 heteroatómov zvolených z dusíka, kyslíka a síry, ktorý, pokiaľ obsahuje kruhový dusík, môže byť vo forme N-oxidu, pričom tento kruhový systém je prípadne substituovaný až tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru skladajúceho sa z halogénu, alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne

substituovanej jedným alebo viacerými atómami halogénu, alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanej jedným alebo viacerými atómami halogénu, fenylskupiny, pyridylskupiny, skupiny CO_2H , CONR^3R^4 , CO_2 -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, NR^3R^4 , hydroxy skupiny a skupiny OC(O) -alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti;

a ich farmaceuticky vhodné soli a solváty, vrátane hydrátov, a proliečivá týchto látok.

Alkylové, alkylénové, alkoxylové, alkanoylové a alkenylénové skupiny, vrátane alkylových, alkylénových, alkoxylových, alkanoylových a alkenylénových častí iných skupín, môžu mať reťazec priamy, a v prípade dostatočného počtu atómov uhlíka tiež rozvetvený.

Pod pojmom "halogén" sa rozumie fluór, chlór, bróm alebo jód.

Pod pojmom "farmaceuticky vhodné soli" sa rozumejú soli známe odborníkom v tomto odbore, ako sú napríklad soli uvedené v hore citovaných dokumentoch a publikácii Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1 až 19 (1997). Vhodné adiční soli s kyselinami sú odvodené od kyselín, ktoré tvoria netoxické soli. Ako príklady takých solí je možné uviesť hydrochloridové, hydrobromidové, hydrojodidové, nitrátové, sulfátové, hydrogensulfátové, fosfátové, hydrogenfosfátové, acetátové, trifluóracetátové, glukonátové, laktátové, salicylátové, citrátové, tartrátové, askorbátové, sukcinátové, maleátové, fumarátové, glukonátové, formiátové, benzoátové, metánsulfonátové, etánsulfonátové, benzénsulfonátové, pamoátové, gáforsulfonátové a p-toluén-sulfonátové soli.

Farmaceuticky vhodné adičné soli s bázami sú odborníkom v tomto odbore dobre známe. Ako príklady takých solí je možné uviesť soli uvedené v hore citovaných publikáciách. Také soli je možné pripravovať pri použití báz, ktoré tvoria netoxické soli, ako sú soli hliníka, vápnika, lítia, horčíka, draslíka, sodíka a zinku a soli netoxických amínov, ako dietanolamínu.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu vyskytovať v jednej alebo viacerých zwitteriónových formách. Do rozsahu vynálezu spadajú všetky také zwitterióny.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I, ich soli, ich solváty, proliečivá apod. sa môžu vyskytovať v jednej alebo viacerých polymorfných formách. Do rozsahu vynálezu spadajú všetky také polymorfy.

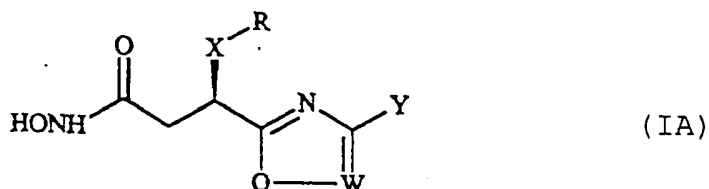
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ich soli, ich hydráty, proliečivá apod. môžu mať izotopové varianty. Napríklad je možné pripravovať formy obohatené ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O apod., napríklad tak, že sa pri použití známych spôsobov a reakčných činidiel alebo rutinných modifikácií vhodne obmenia spôsoby syntézy opísané v tomto texte. Všetky také izotopové varianty spadajú do rozsahu tohto vynálezu.

Proliečivové zvyšky sú odborníkom v tomto odbore dobre známe (pozri napríklad H. Feres, *Drugs Today*, zv. 19, č. 9, 1983, str. 499 až 538, najmä oddiel A1) a ich príklady je možné konkrétne nájsť v A. A. Sinkula, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, zv. 10, kapitola 31, str. 306 až 326, pričom citácia nahrádza prenesenie obsahu uvedenej publikácie do tohto textu. Ako konkrétne proliečivové zvyšky je možné uviesť alifatické, aromatické, karbonátové, fosfátové a karboxylátové estery,

karbamáty, peptidy, glykozidy, acetaly a ketaly, tetrahydropyranylové a silylové étery. Také proliečivové zvyšky je možné odštepovať in situ; sú napríklad hydrolyzovateľné za fyziologických podmienok, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu vyskytovať vo forme geometrických izomérov. Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu okrem centier špecifikovaných vo všeobecnom vzorci I, obsahovať jedno alebo viac centier asymetrie. Môžu sa teda vyskytovať v jednej alebo viacerých stereoizomérnych formách. Do rozsahu vynálezu spadajú jednotlivé stereoizoméry a geometrické izoméry zlúčenín všeobecného vzorca I a ich zmesi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I prednostne vykazujú stereochemiu, ktorá je znázornená všeobecným vzorcom IA



V prednostnom rozpracovaní v zlúčeninách všeobecného vzorca I, kde X predstavuje skupinu CZ, aspoň jeden z Y a Z predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu.

X prednostne predstavuje lineárny alkylénový zvyšok s 2 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru. Najvýhodnejšie X predstavuje propylén.

R prednostne predstavuje cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami fluóru.

R výhodnejšie predstavuje cyklobutylskupinu alebo cyklohexylskupinu prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami fluóru. Ešte výhodnejšie R predstavuje cyklobutylskupinu alebo cyklohexylskupinu. R najvýhodnejšie predstavuje cyklohexylskupinu.

W prednostne predstavuje dusík alebo skupinu CH alebo CCH_3 . Najvýhodnejšie W predstavuje dusík.

Z prednostne predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu. Z výhodnejšie predstavuje vodík alebo metylskupinu prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami fluóru. Z najvýhodnejšie predstavuje vodík alebo metylskupinu.

Y prednostne predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru skladajúceho sa z halogénu, $\text{S(O)}_p\text{R}^6$, OR^5 , CONR^1R^2 , CO_2R^7 a arylskupiny, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu CONR^1R^2 . Výhodnejšie Y predstavuje metyl-, izopropyl-, metoxymetyl-, 2-metoxymetyl-, skupinu (pyrolidino) COCH_2 , fenylsulfonylmetyl-, 4-chlórfenoxymetyl-, (pyridin-2-yl)metyl-, (pyridin-3-yl)metyl-, (pyridin-4-yl)metyl-, (imidazol-2-yl)metyl-, CO_2 -alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH_2 , skupinu CONH-alkyl , ktorej alkylová časť obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka a je prípadne substituovaná cykloalkylskupinou s 3 až 8 atómami uhlíka, arylskupinou alebo skupinou CO_2H alebo CO_2R^5 , skupinu CON-alkyl , ktorej alkylová časť obsahuje 1 až 4

atómy uhlíka a je prípadne substituovaná cykloalkylskupinou s 3 až 8 atómami uhlíka, arylskupinou alebo skupinou CO_2H alebo CO_2R^5 , alebo skupinu CONR^1R^2 , kde R^1 a R^2 sú brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, za vzniku štvor- až šesťčlenného heterocyklického kruhu, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo dva ďalšie kruhové heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, kyslíka a síry a je prípadne benzo- alebo pyrido-anelovaný a prípadne substituovaný alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou CO_2H , CO_2R^5 , arylskupinou alebo skupinou NR^3R^4 . Ešte výhodnejšie Y predstavuje skupinu $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, CONH_2 , CONHCH_3 , $\text{CONH}(n\text{-C}_3\text{H}_7)$, $\text{CONH}(i\text{-C}_3\text{H}_7)$, (cyklopropyl) CH_2NHCO , (cyklobutyl)- CH_2NHCO , (2-metoxyfenyl) CH_2NHCO , (4-metoxyfenyl)- CH_2NHCO , (pyridin-2-yl) 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-dimetylaminopiperidiny)CO, (3-morfolinoazetidiny)CO, (4-(pyridin-4-yl)piperidino)CO, (pyridin-2-yl)- $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}$, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, (3-metoxycarbonylazetidiny)CO, (3-karboxyazetidiny)CO, metyl, izopropyl, metoxymetyl, 2-metoxetyl, (pyrolidino) COCH_2 , fenylsulfonylmetyl, 4-chlórfenoxymetyl, (pyridin-2-yl)metyl, (pyridin-3-yl)metyl, (pyridin-4-yl)metyl, (imidazol-2-yl)metyl, benzylaminokarbonyl, piperidinokarbonyl, (2,3-dihydroizoindol-2-yl)CO, (1,2,3,4-tetrahydroizo-chinolin-2-yl)CO, morfolinokarbonyl, 4-metylpiperazinokarbonyl, (5-aza-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl)CO alebo N-metylbenzylaminokarbonyl. Najvýhodnejšie Y predstavuje skupinu CONH_2 , CONHCH_3 alebo $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$.

Prednosť sa venuje skupine zlúčenín, kde jednotlivé substituenty majú význam uvedený v príkladoch uskutočnenia uvedených ďalej.

Ďalšiu skupinu prednostných zlúčenín tvoria zlúčeniny uvedené v príkladoch uskutočnenia (predovšetkým v príkladoch 2, 3 a 12) a ich soli a ich solváty a proliečivá.

Predmetom vynálezu je ďalej inhibítor PCP, ktorý je selektívny voči MMP-1 a/alebo MMP-2 a/alebo MMP-9 a/alebo MMP-14.

Predmetom vynálezu je tiež použitie inhibítora PCP, ktorý je selektívny voči MMP-1 a/alebo MMP-2 a/alebo MMP-9 a/alebo MMP-14 v lekárstve.

Ďalej je predmetom vynálezu použitie inhibítora PCP, ktorý je selektívny voči MMP-1 a/alebo MMP-2 a/alebo MMP-9 a/alebo MMP-14 pri výrobe liečiva proti tvorbe jaziev.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob liečenia stavu mediovaného PCP a pri ktorom môže mať kladný účinok MMP-1 a/alebo MMP-2 a/alebo MMP-9 a/alebo MMP-14, ktorého podstata spočíva v tom, že sa používa účinné množstvo inhibítora PCP, ktorý je selektívny voči MMP-1 a/alebo MMP-2 a/alebo MMP-9 a/alebo MMP-14. Takým stavom je napríklad poranenie.

V tomto ohlade sa venuje prednosť inhibítora PCP, ktorý je selektívny aspoň voči MMP-1, MMP-2 a MMP-9. Výhodnejšie je inhibítor PCP selektívny voči MMP-1, MMP-2, MMP-9 a MMP-14.

Taký selektívny inhibítor PCP pri skúškach opísaných ďalej vykazuje hodnotu IC_{50} voči PCP 0,5 μ M alebo nižšiu a aspoň tridsaťnásobnú selektivitu voči MMP-2 a MMP-9. V prednostnom rozpracovaní selektívny inhibítor PCP pri skúškach opísaných ďalej vykazuje hodnotu IC_{50} voči PCP 0,1 μ M alebo nižšiu a aspoň tridsaťnásobnú selektivitu voči MMP-1, MMP-2, MMP-9 a MMP-14.

Predmetom vynálezu je tiež použitie zlúčenín všeobecného vzorca I, ich solí a ich solvátov a proliečiv v lekárstve.

Predmetom vynálezu je ďalej použitie zlúčenín všeobecného vzorca I, ich solí a ich solvátov a proliečiv pri výrobe liečiva proti tvorbe jaziev.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutická kompozícia, ktorej podstata spočíva v tom, že obsahuje inhibítor PCP, ktorý je selektívny voči MMP-1, MMP-2, MMP-9 a MMP-14, a farmaceuticky vhodné riedidlo, nosič alebo adjuvans.

Ďalej je predmetom vynálezu farmaceutická kompozícia, ktorej podstata spočíva v tom, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej soľ alebo ich solvát a/alebo proliečivo, a farmaceuticky vhodné riedidlo, nosič alebo adjuvans.

Predmetom vynálezu je tiež kombinácia inhibítora PCP, prednostne zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli alebo ich solvátu alebo proliečiva, s inou látkou užitočnou pri liečení rán, ako je

(i) rastový faktor, ako TGF- β -3 (Renovo), IGF-1 (Genentech), IGF-1 komplex (Celtrix), KGF-2 alebo FGF-10 (Sumitomo), DWP-401/EGF (Daewoong) alebo SNK-863 (Sanwa Kagaku Kenkyusho);

(ii) agonista rastového faktoru, ako Noggin (Regeneron);

(iii) protilátka/antisense látka proti rastovému faktoru, ako proti TGF- β -1 alebo 2 (Renovo, CaT), PDGF (II Yang) alebo CTGF (Fibrogen);

(iv) hormón, ako DHEAS (Pharmadigm), ConXn/Relaxin (Connetics);

(v) protilátka proti adhéznym zlúčeninám, ako ICAM-1 (Boehringer);

(vi) MMP, ako Collagenase ABC (BioSpecifics);

(vii) bariéra, ako ADCON (Gliatech);

(viii) kožné produkty, ako umelé kožní systémy, ako systémy založené na DermaGraft (Advanced Tissue Sciences Inc.); INTEGRA Artificial Skin (Integra Life Sciences Holding Corp.), bunkové kultúry, ako Apligraf/Graftskin (Novartis), bunkové systémy vyvinuté firmou Cell Genesys Inc., AlloDerm (LifeCell) alebo matricové prípravky, ako Argidene gel (Telios Pharmaceuticals Inc.);

(ix) inhibítor uPA inhibítor, ako sú inhibítory opísané vo WO 99/01451;

(x) inhibítor MMP-3, ako sú inhibítory opísané vo WO 99/35124, WO 99/29667;

Ďalej je predmetom vynálezu použitie látky definovanej hore na výrobu liečiva na liečenie stavov mediovaných PCP.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob liečenia stavu mediovaného PCP, ktorého podstata spočíva v tom, že sa podáva terapeuticky účinné množstvo látky podľa hore uvedených definícií.

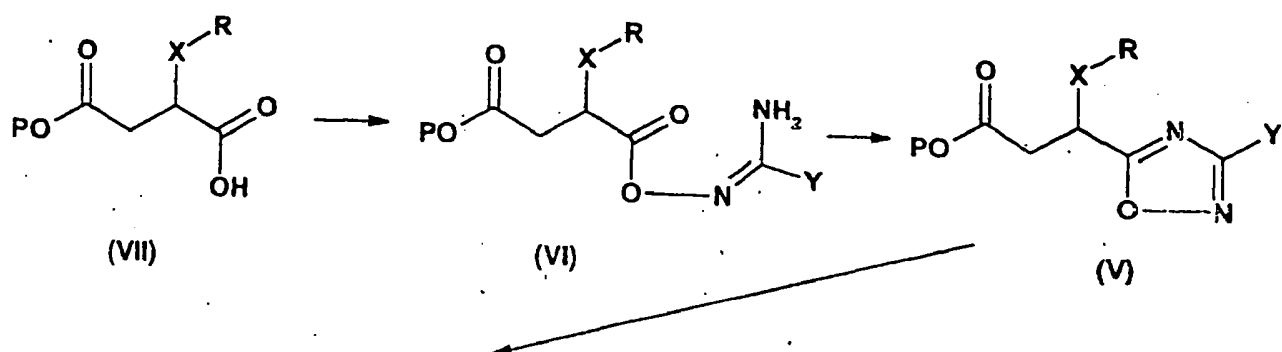
Do rozsahu pojmu "liečenie" spadá tiež profylaxia a zmierňovanie symptómov stavov a chorôb mediovaných PCP.

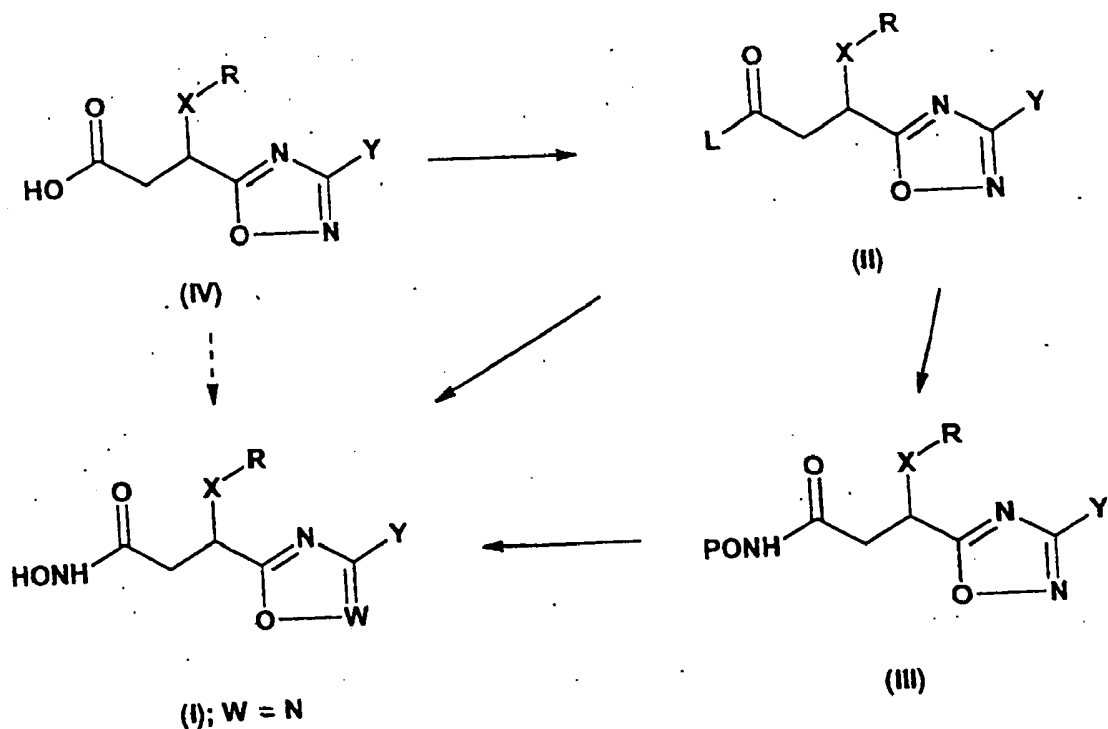
Predmetom vynálezu sú tiež spôsoby výroby zlúčenín podľa vynálezu, ktoré sú opísané ďalej a ilustrované v príkladoch uskutočnenia a preparatívnych postupoch. Odborníkom v tomto odbore bude zrejmé, že zlúčeniny podľa vynálezu je možné vyrobiť

aj inými spôsobmi, ako sú spôsoby konkrétne opísané v tomto texte, ktoré je možné pri použití známych spôsobov pozmeňovať a prispôbovať. Vhodným vodidlom pre syntézu, transformácie funkčných skupín, použitie chrániacich skupín apod. predstavujú napríklad publikácie "Comprehensive Organic Transformations", R. C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), "Advanced Organic Chemistry", J. March, Wiley Interscience (1985), "Designing Organic Synthesis", S. Warren, Wiley Interscience (1978), "Organic Synthesis-The Disconnection Approach", S. Warren, Wiley Interscience (1982), "Guidebook to Organic Synthesis", R. K. Mackie a D. M. Smith, Longman (1982), "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene a P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons Inc. (1999), a P. J. Kocienski, "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag (1994), a všetky modernizované verzie týchto štandardných publikácií.

V ďalej opísaných spôsoboch majú substituenty význam uvedený hore v súvislosti s definíciou všeobecného vzorca I, pokiaľ to nie je uvedené inak.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde W predstavuje dusík, je možné pripravovať spôsobom znázorneným v nasledujúcej schéme.





Hydroxámové kyseliny všeobecného vzorca I, kde W predstavuje dusík, je možné pripravovať reakciou zodpovedajúceho aktivovaného derivátu kyseliny všeobecného vzorca II, kde L predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, s hydroxylamínom.

Všeobecne sa používajú odstupujúce skupiny, ktoré pri nukleofilnej substitučnej reakcii odstupujú ľahšie ako hydroxyskupina rodičovskej kyseliny (IV). Ako príklady takých skupín je možné uviesť halogén, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka substituovanú halogénom, alkylsulfonátovú skupinu, ako metánsulfonátovú alebo mezylovú skupinu alebo arylsulfonátovú skupinu, ako p-toluénsulfonátovú skupinu. Odborníkom v odbore kopulácie aminokyselín budú známe ďalšie vhodné odstupujúce skupiny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II je možné pripravovať štandardnými spôsobmi zo zodpovedajúcich kyselín všeobecného vzorca IV. Zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde L predstavuje odstupujúcu skupinu, ako chlór, bróm, jód, skupinu OCO-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti prípadne substituovanú 1

až 4 atómami halogénu, metánsulfonátovú skupinu, p-toluén-sulfonátovú skupinu apod., je možné pripravovať zo zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca II, kde L predstavuje hydroxyskupinu, obvyklými spôsobmi, ako je napríklad spôsob opísaný v príklade 2 apod.

Hydroxylamín, ktorý sa používa pri tejto reakcii, sa účelne generuje in situ tak, že sa soľ hydroxylamínu, ako hydrochloridová soľ, nechá reagovať s vhodnou bázou, ako trietylamínom. Reakcia sa s výhodou vykonáva v polárnom rozpúšťadle, ako dimetylformamide. Táto reakcia, odstupujúce skupiny, rozpúšťadlá, reakčné činidlá apod. sú napríklad uvedené v príkladoch 1 až 4, 12 až 16, 18, 20 až 28, 30, 33 až 40 a 41.

Alternatívne je zlúčeniny všeobecného vzorca I možné pripravovať z NHO-chránených zlúčenín všeobecného vzorca III, kde P predstavuje vhodnú chrániacu skupinu kyslíka, vhodnou deprotekciou. Vhodné chrániace skupiny kyslíka je možné nájsť v publikácii Greene a Wuts citovanej hore. Ako ich príklady je možné uviesť trialkylsilylskupiny, ako trimetylsilylskupinu, benzylskupinu apod.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III je možné pripravovať podobným spôsobom, akým sa pripravujú zlúčeniny všeobecného vzorca I zo zlúčenín všeobecného vzorca II, pri použití chráneného hydroxylamínu vzorca PONH_2 alebo jeho vhodnej soli namiesto hydroxylamínu samotného alebo soli hydroxylamínu.

Spôsob deproteckie je daný použitou chrániacou skupinou, ako je odborníkom v tomto odbore zrejmé. Napríklad benzylskupiny je možné hydrogenovať, s výhodou pri použití hydrogenácie v prítomnosti katalyzátoru fázového prenosu. Reakčné činidlá a podmienky reakcie zlúčenín všeobecného vzorca III na zlúčeniny

všeobecného vzorca I sú typovo opísané v príkladoch 29, 31 a 32 a tiež v iných príkladoch, v ktorých sa používa chránené hydroxylamínové činidlo (napríklad O-trimetylsilylhydroxylamín) (pozri napríklad príklad 2 atď.), pričom deprotekcía sa účelne vykonáva v rovnakej reakčnej nádobe ako predchádzajúci stupeň.

Sú známe tiež iné spôsoby výroby hydroxámových kyselín všeobecného vzorca I, ktoré je možné využiť. Také spôsoby sú napríklad opísané v publikácii J. March, hore, kapitoly 0-54, 0-57 a 6-4, a v nej citovaných publikáciách.

Kyseliny všeobecného vzorca IV je možné pripravovať deprotekcíou O-chránených zlúčenín všeobecného vzorca V. Vhodné chrániace skupiny kyslíka je možné nájsť v kapitole o chránení kyslíka v publikácia Greene a Wuts, hore. Ako také chrániace skupiny je možné uviesť alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, ako terc-butoxyskupinu (pozri typový preparatívny postup 4), benzyloxyskupinu, trialkylsilyloxyskupinu, ako trimetylsilyloxy-skupinu atď.

Spôsob deproteckie je daný použitou chrániacou skupinou, ako je odborníkom v tomto odbore zrejmé (pozri Greene a Wuts, hore). Napríklad benzylskupiny je možné odstraňovať hydrogenáciou, účelne hydrogenačným postupom v prítomnosti katalyzátoru fázového prenosu, terc-butylskupiny je možné odstraňovať reakciou s kyselinou, ako kyselinou trifluóroctovou apod.

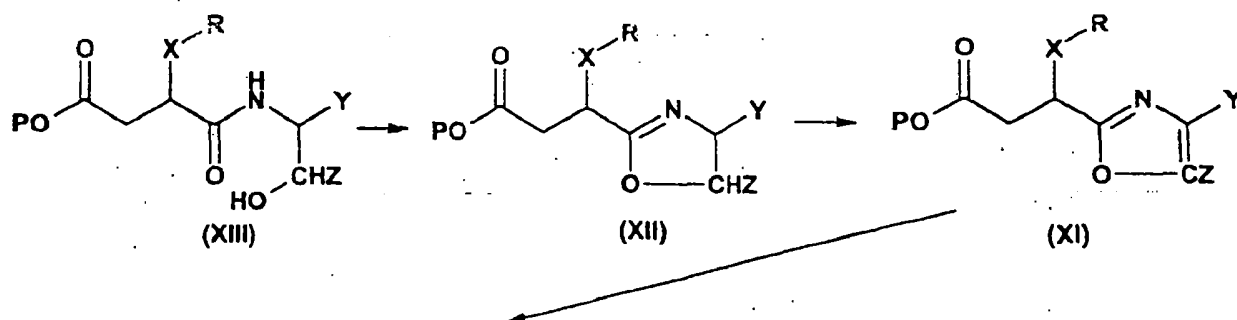
Zlúčeniny všeobecného vzorca V, kde P predstavuje terc-butoxyskupinu, je možné pripravovať napríklad kondenzačnou reakciou zodpovedajúcej zlúčeniny všeobecného vzorca VI, napríklad za zahrievania na zvýšenú teplotu v inertnom rozpúšťadle, ako xyléne na asi 130°C. Tento typ reakcie je napríklad ilustrovaný v preparatívnom postupe 3.

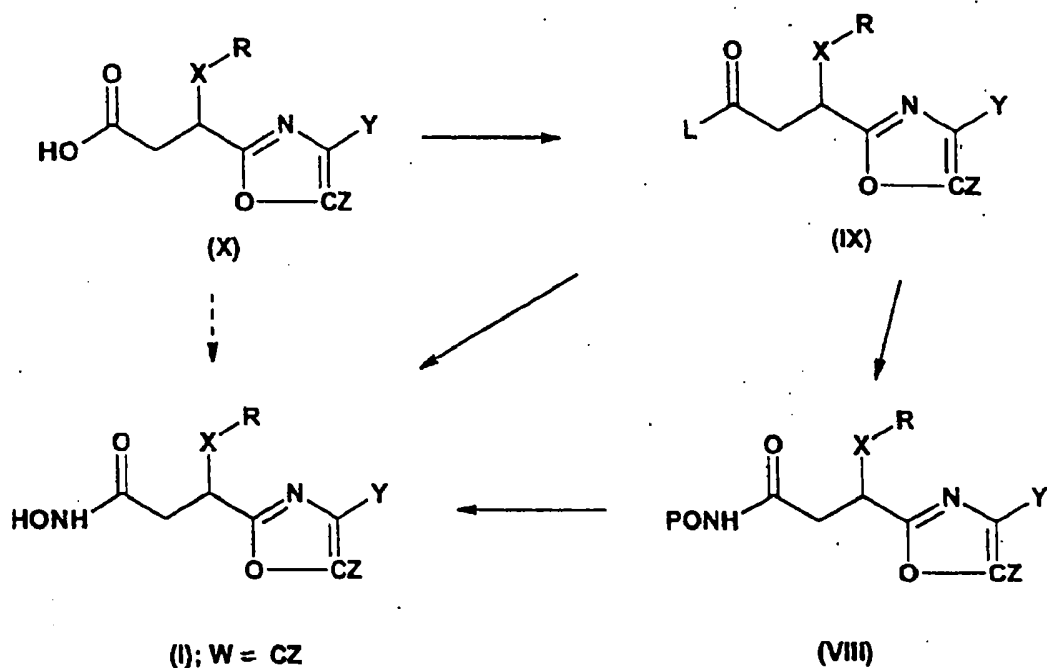
Zlúčeniny všeobecného vzorca VI je možné pripravovať napríklad kopuláciou kyseliny všeobecného vzorca VII s činidlom všeobecného vzorca $C(NH_2)(Y)=NOH$, ktoré je dostupné pri použití spôsobov opísaných v literatúre alebo prispôbensených spôsobov. Typ takej reakcie je napríklad opísaný v preparatívnom postupe 2. Typicky sa kondenzácia vykonáva tak, že sa roztok kyseliny všeobecného vzorca VII vo vhodnom inertnom rozpúšťadle, ako 1,4-dioxáne, pridá k vhodnému činidlu, ako hydrátu 1-hydroxy-benzotriazolu, k vzniknutej zmesi sa potom pridá vhodné kopulačné činidlo, ako karbodiimidové kopulačné činidlo, napríklad N,N'-dicyklohexylkarbodiimid a následne sa vykoná reakcia so zlúčeninou vzorca $C(NH_2)(Y)=NOH$. Kopulácia sa s výhodou uskutočňuje pri teplote okolia.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII je možné pripravovať hydrogenáciou zodpovedajúceho itakonátového derivátu, ktorý je možné získať obvyklými spôsobmi, ako je Stobbeho kondenzácia.

Určité aspekty týchto spôsobov súvisiace so stereoselektívnou prípravou určitých medziproduktov, pozri napríklad preparatívny postup 1 - spôsob C, sú nové a inventívne, a predstavujú ďalší predmet tohto vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde W predstavuje skupinu CZ, je možné pripravovať spôsobom znázorneným v nasledujúcej schéme.





Hydroxámové kyseliny všeobecného vzorca I, kde X predstavuje skupinu CZ je možné pripravovať reakciou zodpovedajúceho aktivovaného derivátu kyseliny všeobecného vzorca IX, kde L' predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu, s hydroxylamínom. Odstupujúce skupiny, reakčné činidlá apod. sú rovnaké ako v hore opísanom spôsobe výroby zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca I, kde W predstavuje dusík.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IX je možné získať pri použití štandardných spôsobov zo zodpovedajúcej kyseliny všeobecného vzorca X, pričom sa môžu používať rovnaké alebo podobné spôsoby, aké sú opísané hore v súvislosti so zlúčeninami všeobecného vzorca II, kde W predstavuje dusík.

Alternatívne je zlúčeniny všeobecného vzorca I možné pripravovať z NHO-chránených zlúčenín všeobecného vzorca VIII, kde P predstavuje vhodnú chrániaci skupinu kyslíka, vhodnou deprotekciou. Vhodné chrániace skupiny kyslíka je možné nájsť v

publikácii Greene a Wuts, pozri hore. Ako ich príklady je možné uviesť trialkylsilylskupinu (ako trimetylsilylskupinu), benzylskupinu atď.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VIII je možné pripravovať podobným spôsobom, aký sa používa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca II zo zlúčenín všeobecného vzorca II pri použití chráneného hydroxylamínu vzorca PONH_2 alebo jeho vhodnej soli namiesto hydroxylamínu samotného alebo soli hydroxylamínu.

Spôsob deprotektie je daný použitou chrániacou skupinou, ako je odborníkom v tomto odbore zrejmé. Napríklad benzylskupiny je možno hydrogenovať, s výhodou hydrogenačným postupom v prítomnosti katalyzátoru fázového prenosu. Reakčné činidlá a podmienky reakcie zlúčeniny všeobecného vzorca VIII na zlúčeniny všeobecného vzorca I sú typovo opísané v príkladoch 29, 31 a 32 a ďalších príkladoch, v ktorých sa používa chránené hydroxylamínové činidlo (napríklad O-trimetylsilylhydroxylamín) (napríklad ako v príklade 2 atď.), pričom deprotektia sa účelne uskutočňuje v rovnakej reakčnej nádobe ako predchádzajúci stupeň.

Sú známe tiež iné spôsoby výroby hydroxámových kyselín všeobecného vzorca I, ktoré je možné využiť. Také spôsoby sú napríklad opísané v publikácii J. March, hore, kapitoly 0-54, 0-57 a 6-4, a v nej citovaných publikáciách.

Kyseliny všeobecného vzorca X je možné pripravovať deprotektiou O-chránených zlúčenín všeobecného vzorca XI. Vhodné chrániace skupiny kyslíka je možné nájsť v kapitole o chránení kyslíka v publikácii Greene a Wuts, hore. Ako také chrániace skupiny je možné uviesť alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, ako terc-butoxyskupinu (pozri typový preparatívny postup 4),

benzyloxyskupinu, trialkylsilyloxyskupinu, ako trimetylsilyloxy-skupinu atď.

Spôsob deproteckie je daný použitou chrániacou skupinou, ako je odborníkom v tomto odbore zrejmé (pozri Greene a Wuts, hore). Napríklad benzylskupiny je možné odstraňovať hydrogenáciou, účelne hydrogenačným postupom v prítomnosti katalyzátoru fázového prenosu, terc-butyľskupiny je možné odstraňovať reakciou s kyselinou, ako kyselinou trifluóroctovou atď.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XI, kde P predstavuje terc-butoxyskupinu, je možné pripravovať napríklad oxidáciou zlúčeniny všeobecného vzorca XII. Oxidácia sa s výhodou vykonáva pri použití bromidu meďnatého, hexametyléntetramínu a bázy, ako DBU. Reakčné činidlá, podmienky apod. sú typovo opísané v preparatívnom postupe 62.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XII je možné pripravovať kondenzáciou zlúčenín všeobecného vzorca XIII, napríklad tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca XIII nechá reagovať s vhodným činidlom, ako Burgessovým činidlom, v bezvodom rozpúšťadle, ako tetrahydrofuráne. Tento typ reakcie je opísaný v preparatívnom postupe 61.

Zlúčeniny všeobecného vzorca XIII je možné pripravovať kondenzáciou kyseliny všeobecného vzorca II s činidlom všeobecného vzorca $\text{NH}_2\text{CH}(\text{Y})\text{CH}(\text{Z})\text{OH}$ (tento typ reakcie je ilustrovaný v preparatívnom postupe 60). Zlúčeniny všeobecného vzorca $\text{NH}_2\text{CH}(\text{Y})\text{CH}(\text{Z})\text{OH}$ sú dostupné na trhu alebo ich je možné pripraviť pri použití spôsobov, ktoré sú známe alebo len rutinne modifikované.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné meniť na iné zlúčeniny všeobecného vzorca I. Napríklad zlúčeninu všeobecného vzorca I, kde Y predstavuje kyselinu, je možné premeniť na ester, a naopak (tento typ transformácie je ilustrovaný v príkladoch 17 a 19).

Odborníkom v tomto odbore bude zrejmé, že pri syntéze zlúčenín podľa vynálezu je možné obvyklými postupmi dosiahnuť iné režimy ochrany a následnej deprotektie, jak je to napríklad opísané v publikáciách Greene a Wuts a Kocienski uvedených hore.

Pokiaľ je to žiadúce alebo potrebné, premení sa zlúčenina všeobecného vzorca I na svoju farmaceuticky vhodnú soľ. Farmaceuticky vhodné soli zlúčenín všeobecného vzorca I je možné účelne pripravovať tak, že sa zmiešajú roztoky zlúčeniny všeobecného vzorca I a podľa potreby požadované kyseliny alebo bázy. Soľ je možné z roztoku vyzrážať a zhromaždiť filtráciou alebo iným spôsobom, ako odparením rozpúšťadla.

Určité zlúčeniny podľa vynálezu je možné meniť na iné určité zlúčeniny podľa vynálezu pri použití spôsobov uvedených v príkladoch a preparatívnych postupoch a známych z literatúry.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú dostupné spôsobmi opísanými v tomto opise, príkladoch uskutočnenia a preparatívnych postupoch, alebo ich vhodným prispôbením pri použití známych spôsobov. Poradie stupňov syntetických transformácií spomínaných v tomto texte je možné s ohľadom na účelnosť meniť. Najúčelnejšie riadenie reakčných stupňov syntézy danej cieľovej zlúčeniny bude odborník v odbore chémie schopný stanoviť na základe svojho úsudku a skúseností.

Zlúčeniny, soli, solváty a proliečivá podľa vynálezu je možné separovať a čistiť obvyklými spôsobmi.

Separáciu a čistenie diastereomérov je možné vykonávať pri použití obvyklých postupov, napríklad frakčnou kryštalizáciou alebo chromatografiou alebo vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou stereizomérskej zmesi zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej vhodnej soli alebo derivátu. Individuálne enantioméry zlúčenín všeobecného vzorca I je možné tiež pripravovať zo zodpovedajúcich opticky čistých medziproduktov alebo optickým štiepením tak, že sa racemická zlúčenina všeobecného vzorca I podrobí vysokotlakovej kvapalinovej chromatografii na vhodnom chirálnom nosiči, alebo frakčnou kryštalizáciou diastereoizomérnych solí vznikajúcich reakciou racemickej zlúčeniny s vhodnou opticky aktívnou bázou alebo kyselinou. V niektorých prípadoch dochádza k prednostnej kryštalizácii jedného z enantiomérov z roztoku zmesi enantiomérov, takže výsledný roztok je obohatený zostávajúcim enantiomérom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli je možné človeku podávať samotné, ale zvyčajne sa budú podávať v zmesi s farmaceuticky vhodným riedidlom alebo nosičom zvoleným s ohľadom na zamýšľaný spôsob podávania a štandardnú farmaceutickú prax. Tieto látky je napríklad možné podávať perorálne, vrátane sublinguálneho podávania, vo forme tabliet, ktoré obsahujú také excipienty, ako škrob alebo laktózu, alebo vo forme toboliek alebo ovúl, do ktorých môžu byť plnené samotné alebo v zmesi s excipientmi, alebo vo forme elixírov, roztokov alebo suspenzií obsahujúcich aromatizačné a farbiace činidlá. Zlúčeniny podľa vynálezu a ich soli je možné spracovávať na tobolky alebo tablety pre cielenú dodávku do časti hrubého čreva alebo dvanástnika, čo je umožnené oneskoreným rozpustením takej

tobolky alebo tablety po určitom čase po perorálnom podaní. Rozpustenie sa môže riadiť citlivosťou formulácie na baktérie, ktoré sa nachádzajú v dvanástniku alebo časti hrubého čreva, takže pred dosiahnutím cieľovej oblasti gastrointestinálneho traktu nedochádza k žiadnemu podstatnému rozpúšťaniu. Zlúčeniny podľa vynálezu a ich soli je možné podávať parenterálnymi injekciami, napríklad intravenózne, intramuskulárne alebo subkutánne. Pri parenterálnom podávaní sa najvýhodnejšie používajú sterilné vodné roztoky alebo suspenzie, ktoré môžu obsahovať aj iné látky, napríklad dostatočné množstvo soli alebo glukózy na izotonizáciu roztoku s krvou. Zlúčeniny podľa vynálezu a ich soli je možné tiež podávať topicky, alebo transdermálne vo forme sterilných krémov, želé, suspenzií, lotiónov, mastí, zásypov, sprejov, obväzov so začleneným liečivom, transdermálnych náplastí alebo iných systémov. Je možné ich podávať priamo na rany a tiež je možné ich začleniť do potahovaných chirurgických nití. Napríklad sa dajú zapracovávať do lotiónov alebo krémov obsahujúcich vodné alebo olejové emulzie minerálnych olejov; sorbitan monostearát; polysorbate 60; cetylsterový vosk; cetarylalkohol; 2-oktyl-dodekanol; benzylalkohol; vodu; polyetylén glykoly alebo kvapalný parafín, alebo do mastí obsahujúcich jednu alebo viaceré z nasledujúcich látok: minerálny olej; vazelínový olej; bielu vazelínu; propylén glykol; polyoxyetylén polyoxypropylénovú zlúčeninu; emulgačný vosk a vodu, alebo ako hydrogél s celulózou alebo polyakrylátovými derivátmi alebo inými modifikátormi viskozity, alebo ako suché prášky alebo kvapalné spreje alebo aerosoly s butánom/propánom, HFA, CFC, CO₂ alebo inými vhodnými propelentmi, alebo ako obväzy so začleneným liečivom, ako sú tylové obväzy, gázové obväzy impregnované bielym mäkkým parafínom alebo polyetylén glykoly, alebo krycích materiálov na báze hydrogélů, hydrokoloidov, alginátov alebo filmov. Zlúčeniny podľa vynálezu a ich soli je možné tiež podávať intraokulárne pomocou

implantátov šošoviek alebo vo forme očných kvapiek obsahujúcich vhodné tlmivé roztoky, modifikátory viskozity (napríklad deriváty celulózy alebo polyakrylátové deriváty), konzervačné látky (napríklad benzalkóniumchlorid, BZK) a činidlá na nastavenie tonickosti (napríklad chlorid sodný). Také formulačné postupy sú v tomto odbore dobre známe.

V niektorých prípadoch môže byť vhodné vaginálne, rektálne a nazálne (napríklad inhalácia suchého prášku alebo aerosolu) podávanie.

Všetky prostriedky môžu tiež obsahovať vhodné stabilizátory a konzervačné činidlá.

Pri perorálnom a parenterálnom podávaní človeku bude denná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli ležať v rozmedzí od 0,001 do 20, prednostne od 0,01 do 20, výhodnejšie od 0,1 do 10, a najvýhodnejšie od 0,5 do 5 mg/kg, pričom môže byť podaná vo forme jedinej dávky alebo niekoľkých čiastkových dávok. Tablety a tobolky budú teda obsahovať 0,1 až 500, prednostne 50 až 200 mg účinnej zlúčeniny, pričom je možné podať jednu, dve alebo viac takých foriem naraz, podľa toho ako je to vhodné.

Pri topickom podávaní človeku s akútnymi/chirurgickými ranami alebo jazvami bude denná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli v suspenzii alebo inej formulácii ležať v rozmedzí od 0,01 do 50 mg/ml, prednostne od 0,3 do 30 mg/ml.

Dávkovanie bude závislé od toho, ako je rana veľká, či je otvorená alebo uzatvorená alebo sčasti uzatvorená a či koža je alebo nie je intaktná.

Presnú dávku, ktorá je najvhodnejšia pre jednotlivého pacienta v každom prípade stanoví ošetrojúci lekár, a táto dávka bude závisieť od veku, hmotnosti a odpovedi konkrétneho pacienta. Hore uvedené dávkové rozmedzie je nutné chápať ako priemerné hodnoty, ktoré v jednotlivých prípadoch môžu samozrejme byť prekročené smerom dole aj hore, bez toho aby to predstavovalo únik z rozsahu tohto vynálezu.

Biologické skúšobné postupy

Inhibícia PCP

Na stanovenie účinnosti inhibítorov PCP sa použije skúška so štiepením fluorogénnej PCP. Táto skúška je založená na templáte opísanom v Beekman et al., FEBS Letters, 1996, 390: 221 až 225 pri použití fluorogénneho substrátu. Substrát (Dabcyl-Arg-Tyr-Tyr-Arg-Ala-Asp-Asp-Ala-Asn-Val-Glu(EDANS)-NH₂) obsahujúci štiepiace miesto ľudskej PCP (Hojima et al., J. Biol. Chem, 1985, 260: 15996 až 16003). Ľudská PCP sa čistením zbaví supernatantu stabilne transfekovaných buniek CHO pri použití hydrofóbného interakčného stĺpca a následne gélovou filtráciou cez Superdex 200. 4 µg úplného proteínu tohto enzymatického prípravku sa inkubujú s rôznymi koncentráciami skúšanej látky a 3 x 10⁻⁶M substrátom v skúškovom tlmivom roztoku (50mM Tris-Base, pH 7,6, obsahujúci 150mM chlorid sodný, 5mM chlorid vápenatý, 1µM chlorid zinočnatý a 0,01% Brij 35). Skúška sa uskutoční na 96jamkových čiernych fluorimetrických doštičkách a fluorescencia sa odčíta priebežne vo fluorimetri počas 2,5 hodiny (λ_{ex} = 340 nm, λ_{em} = 485 nm) za trepania pri konštantnej teplote 37°C. Uvoľňovanie fluorogénneho signálu je v lineárnej korelácii s PCP aktivitou. Pri použití software Biolise sa v čase 30 minút až 2,5 hodiny po zahájení odčíta stredná hodnota rýchlostí. Hodnoty

IC₅₀ sa vyrátajú z grafu % inhibície proti koncentrácii zlúčeniny pri použití tabuľkového procesoru Excel s pridaným Tessela.

Inhibícia MMP

Schopnosť zlúčenín inhibovať štiepenie rôznych fluoro-génnych peptidov prostredníctvom MMP 1, 2, 9 a 14 je opísaná ďalej.

Stanovenie pre MMP 2, 9 a 14 sú založené na pôvodnom protokole opísanom v Knight et al., Fed. Euro. Biochem. Soc., 296 (3), 263 až 266, 1992, ktorý je mierne modifikovaný ďalej opísaným spôsobom.

Inhibícia MMP-1

(i) Príprava enzýmu

Katalytická doména MMP-1 bola pripravená v laboratóriách Pfizer Central Research. Rezervný roztok MMP-1 (1μM) sa počas 20 minút pri 37°C aktivuje aminofenylmerkuryacetátom (APMA) pri konečnej koncentrácii 1mM. MMP-1 sa potom zriedi skúškovým tlmivým roztokom Tris-HCl (50mM Tris, 200mM chlorid sodný, 5mM chlorid vápenatý, 20μM síran zinočnatý a 0,05% Brij 35, pH 7,5) na koncentráciu 10nM. Konečná koncentrácia enzýmu, ktorý sa používa pri skúške, je 1nM.

(ii) Substrát

Pri tejto skúške sa použije fluorogénny substrát Dnp-Pro-D-cyklohexyl-Ala-Gly-Cys(Me)-His-Ala-Lys-(N-Me-Ala)-NH₂ podľa pôvodného opisu v Bickett et al., Anal. Biochem., 212, 58 až

54, 1993. Konečná koncentrácia substrátu použitého pri skúške je 10 μ M.

(iii) Stanovenie inhibície enzýmu

Skúšaná zlúčenina sa rozpustí v dimetylsulfoxide a vzniknutý roztok sa zriedi skúškovým tlmivým roztokom tak, aby koncentrácia dimetylsulfoxidu nebola vyššia ako 1 %. Skúšaná zlúčenina a enzým sa pridajú do každej z jamiek 96 jamkovej doštičky a pred prídavkom substrátu nechajú ekvilibrovať 15 minút pri 37°C v orbitálnej trepačke. Doštičky sa potom inkubujú 1 hodinu pri 37°C a stanoví sa fluorescencia (štiepenie substrátu) pri použití fluorimetru (Fluostar, BMG Lab Technologies, Aylesbury, UK) s excitáciou pri vlnovej dĺžke 355 nm a emisii pri vlnovej dĺžke 440 nm. Účinnosť inhibície sa zistí z dosiahnutého množstva štiepaného substrátu pri použití rôznych koncentrácií skúšanej zlúčeniny a z výslednej krivky závislosti odpovedi od dávky sa vyráta hodnota IC₅₀ (koncentrácia inhibítora potrebná na 50% inhibíciu enzymatickej aktivity).

Inhibícia MMP-2 a MMP-9

(i) Príprava enzýmu

Katalytické domény MMP-2 a MMP-9 boli pripravené v laboratóriách Pfizer Central Research. Rezervné roztoky MMP-2/MMP-9 (1 μ M) sa aktivujú prídavkom aminofenylmerkuryacetátu (APMA). V prípade MMP-2 a MMP-9 sa pridá APMA v konečnej koncentrácii 1mM a nasleduje jednohodinová inkubácia pri 37°C. Enzýmy sa potom zriedia skúškovým tlmivým roztokom Tris-HCl (100mM Tris, 100mM chlorid sodný, 10mM chlorid vápenatý, a 0,16% Brij 35, pH 7,5) na koncentráciu 10nM. Konečná koncentrácia enzýmu, ktorý sa používa pri skúške, je 1nM.

(ii) Substrát

Pri tejto skúške sa použije fluorogenný substrát Mca-Arg-Pro-Lys-Pro-Tyr-Ala-Nva-Trp-Met-Lys(Dnp)-NH₂ (Bachem Ltd., Essex, UK) podľa pôvodného opisu v Nagase et al., J. Biol. Chem., 269 (33), 20952 až 20957, 1994. Tento substrát je zvolený vzhľadom na to, že má rýchlosť hydrolýzy v rovnováhe vzhľadom na MMP-2 ($k_{\text{kat}}/k_m = 54\,000\text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$) a MMP-9 ($k_{\text{kat}}/k_m = 55\,300\text{ s}^{-1}\text{M}^{-1}$). Konečná koncentrácia substrátu použitého pri skúške je 5 μM .

(iii) Stanovenie inhibície enzýmu

Skúšaná zlúčenina sa rozpustí v dimetylsulfoxide a vzniknutý roztok sa hore opísaným spôsobom zriedi skúškovým tlmivým roztokom tak, aby koncentrácia dimetylsulfoxidu bola nižšia ako 1%. Skúšaná zlúčenina a enzým sa pridávajú do každej z jamiek 96jamkovej doštičky a pred prídavkom substrátu nechajú ekvilibrovať 15 minút pri 37°C v orbitálnej trepačke. Doštičky sa potom inkubujú 1 hodinu pri 37°C a stanoví sa fluorescencia pri použití fluorimetru (Fluorstar, BMG Lab Technologies, Aylesbury, UK) s excitáciou pri vlnovej dĺžke 328 nm a emisiou pri vlnovej dĺžke 393 nm. Účinnosť inhibítora sa zistí z dosiahnutého množstva štiepaného substrátu pri použití rôznych koncentrácií skúšanej zlúčeniny, a z výslednej krivky závislosti odpovedi od dávky sa vyráta hodnota IC₅₀ (koncentrácia inhibítora potrebná na 50% inhibíciu enzymatickej aktivity).

Inhibícia MMP-14

(i) Príprava enzýmu

Katalytická doména MMP-14 pochádza od Prof. Tschesche z katedry biochémie chemickej fakulty Bielefeldskej univerzity v Nemecku. Rezervný roztok enzýmu s koncentráciou 10 μ M sa aktivuje po prídavku trypsínu (5 g/ml) (Sigma, Dorset, UK) 20 minút pri 25°C. Aktivita trypsínu sa potom neutralizuje prídavkom sójového inhibítora trypsínu (50 g/ml, Sigma, Dorset, UK). Potom sa rezervný roztok enzýmu zriedi skúškovým tlmivým roztokom Tris-HCl (100mM Tris, 100mM chlorid sodný, 10mM chlorid vápenatý, 0,16% Brij 35, pH 7,5) na koncentráciu 10nM. Konečná koncentrácia enzýmu, ktorý sa používa pri skúške, je 1nM.

(ii) Substrát

Pri tejto skúške sa ako fluorogénny substrát použije Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ (Bachem Ltd., Essex, UK) podľa opisu vo Will et al., J. Biol. Chem., 271 (29), 17119 až 17123. Konečná koncentrácia substrátu, ktorý sa používa pri skúške, je 10 μ M.

Inhibícia enzýmu sa stanoví pri použití postupu opísaného pre stanovenie inhibície MMP-2 a MMP-9.

Zlúčeniny z príkladov 1 až 40 a 42 až 58 vykazujú hodnoty PCP IC₅₀ 0,5 μ M a nižšie a zlúčeniny z príkladov 1 až 40, 43, 44 a 46 vykazujú viac ako stonásobnú selektivitu voči MMP-2.

Všetky uvádzané publikácie sú citované náhradou za prenesenie ich obsahu do tohto textu.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter s rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú.

Teploty topenia boli stanovené pri použití otvorenej sklenenej kapiláry a Gallenkampovho bodotávka a sú nekorigované. Spektrá nukleárnej magnetickej rezonancie (NMR) boli získané pri použití spektrometrov Varian Unity Inova-400, Varian Unity Inova-300 alebo Bruker AC300 a sú uvádzané v dieloch na milión dielov smerom dole od tetrametylsilánu (ppm). Hmotnostné spektrá boli stanovené pri použití zariadenia Finnigan Mat. TSQ 7000 alebo Fisons Instrument Trio 1000. Uvádzané vyrátané a stanovené ióny sa vzťahujú k izotopu s najnižšou hmotnosťou. Infračervené spektrá (IR) boli namerané na transformačnom infračervenom spektrometre Nicolet Magna 550. Pod pojmom "rýchla chromatografia" sa rozumie chromatografia na stĺpci silikagélu (Kieselgel 60, 39 až 63 μm , E. Merck, Darmstadt). Pri chromatografii na tenkej vrstve boli použité dosky so silikagélom Kieselgel 60 F₂₅₄ od firmy E. Merck a zlúčeniny boli vizualizované UV svetlom, 5% vodným manganistanom draselným alebo Dragendorffovým činidlom (prestrieekané vodným dusitanom sodným). Termická analýza diferenciálnou skanovacou kalorimetriou (DSC) a termogravimetrická analýza boli vykonávané pri použití zariadenia Perkin-Elmer DSC7 a TGA7. Charakteristiky sorpcie vlhkosti boli zaznamenané pri použití automatizovaného analyzátoru sorpcie vody Surface Measurement Systems Ltd. DVS 1. Obsah vody bol stanovený na zariadení Mitsubishi CA100 (coulometrický Karl Fisherov titrátor). Práškové röntgenové difraktogramy (PXRD) boli stanovené pri použití práškového röntgenového difraktometru Siemens D5000 opatreného automatickým meničom, goniometrom téta-téta, automatickými štrbinami na divergenciu lúča, sekundárnym monochromátorom a scintilačným počítačom. Iné merania boli vykonávané pri použití štandardného zariadenia. Pod pojmom "hexán" sa rozumie zmes hexánov (s HPLC kvalitou) s teplotou varu 65 až 70°C. Pod pojmom "éter" sa rozumie dietyléter. Pod pojmom "kyselina octová" sa rozumie ľadová kyselina octová. 1-Hydroxy-7-aza-1H-1,2,3-benzotriazol

(HOAt), N-[(dimetylamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-1-yl-metylén]-N-metylmetániniumhexafluórfosfát N-oxid (HATU) a 7-aza-benzotriazol-1-yloxytris(pyrolidino)fosfóniumhexafluórfosfát (PyAOP) pochádzajú od firmy PerSeptive Biosystems U.K. Ltd. Skratkou "DIPE" je označovaný diizopropyléter. Silikagél pre chromatografiu s obrátenými fázami pochádza od firmy Fluka (Fluka 100, C₁₈, 40 až 63 µm). Pod pojmom "pentán" sa rozumie n-pentán v HPLC kvalite (s teplotou varu 35 až 37°C). Nomenklatúra bola pridelená pri použití programu dostupného od IUPAC. V texte sa používajú štandardné skratky, napríklad Me = metyl, Et = etyl, Pr = propyl, Ph = fenyl atď. Poznámka: pri opakovanom vykonávaní niektorých spôsobov opísaných v príkladoch a preparatívnych postupoch došlo k racemizácii. Zistilo sa, že v niektorých prípadoch je konkrétne požadované enantioméry možné zo zmesi izolovať rutinnými postupmi, ako diferenciálnou kryštalizáciou.

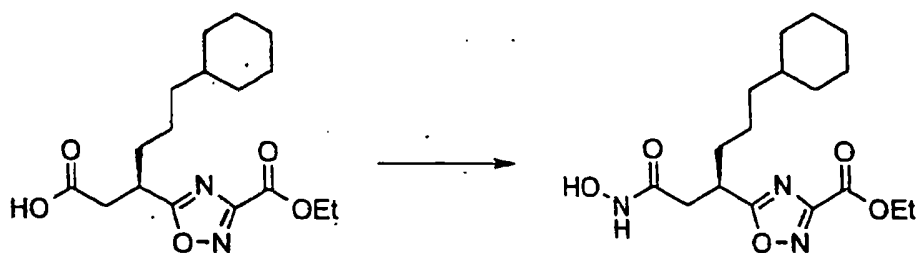
^aHPLC = autopurifikácia vykonávaná pri použití dvoch stĺpcov Phenomenex Luna C8 150 x 21,2 mm, 10 µm, a Phenomenex Magellen C18 150 x 21,2 mm, 5 µm pri použití elučného rozpúšťadlového gradientu: organické rozpúšťadlo [100mM vodný octan amónny : acetonitril (1 : 9)] : vodné rozpúšťadlo [100mM vodný octan amónny : acetonitril (9 : 1)].

^bHPLC = autopurifikácia vykonávaná pri použití dvoch stĺpcov Phenomenex Luna C8 150 x 21,2 mm, 10 µm, a Phenomenex Magellen C18 150 x 21,2 mm, 5 µm pri použití elučného rozpúšťadlového gradientu: organické rozpúšťadlo (acetonitril) : vodné rozpúšťadlo (0,1% vodná trifluóroctová kyselina).

Príklady uskutočnenia vynálezu

P r í k l a d 1

Etyl-5-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethylbutyl]-
-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylát



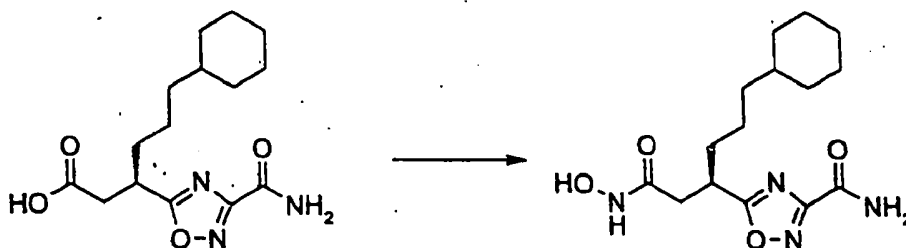
Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(etoxykarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 4) (140 mg, 0,41 mmol) a N,N-diizopropyletylamínu (320 μ l, 2,07 mmol) v N,N-dimetylformamide (5 ml) sa zmieša s O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluróniumhexafluórfosfátom (235 mg, 0,61 mmol). Výsledný roztok sa 30 minút mieša pod atmosférou dusíka pri teplote miestnosti, potom sa k nemu pridá hydrochlorid hydroxylamínu (133 mg, 0,61 mmol). Výsledná zmes sa 20 hodín mieša pri teplote miestnosti, naleje do kyseliny chlorovodíkovej (1M, 20 ml) a extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické vrstvy sa premyjú postupne nasýteným vodným roztokom hydrogen-uhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol 99,5 : 0,5 - postupne až dichlórmetán : metanol 97 : 3. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (62 mg).

MS: 354 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,52 (2H, m), 3,70 (1 H, br m), 2,94-2,52 (2H, br m), 1,96-1,00 (18H, m), 0,85 (2H, m).

P r í k l a d 2(a)

5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-
-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



Roztok (3R)-3-[3-(aminokarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-cyklohexylhexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 6) (6,00 g, 19,42 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (200 ml) sa ochladí na 0°C a potom zmieša s metylmorfolínom (2,40 ml, 22,0 mmol) a izobutylchlórformiátom (2,8 ml, 22,0 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pod atmosférou dusíka a pridá sa k nej o-(trimetylsilyl)hydroxylamín (7,0 ml, 60,0 mmol). Zmes sa 18 hodín mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, a potom zmieša s metanolom (50 ml). Metanolícká zmes sa ďalších 30 minút mieša a potom rozdelí medzi etylacetát a vodu. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Pevný zvyšok sa prekryštalizuje z izopropylacetátu (500 ml). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (4,46 g). Analýza chirálnou HPLC ukáže, že táto látka vykazuje 87,6% enantiomérny nadbytok. Vzorka tejto látky (2,9 g) sa rozpustí v etylacetáte (450 ml) pri teplote spätného toku a vzniknutý roztok sa nechá schladnúť. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje a z filtrátu sa pri zníženom

tlaku odstráni rozpúšťadlo. Pevný biely zvyšok sa prekryštalizuje z izopropylacetátu (120 ml). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (1,42 g). Analýza chirálnou HPLC ukáže, že táto látka vykazuje 98,3% enantiomérny nadbytok.

MS: 323 (MH^-)

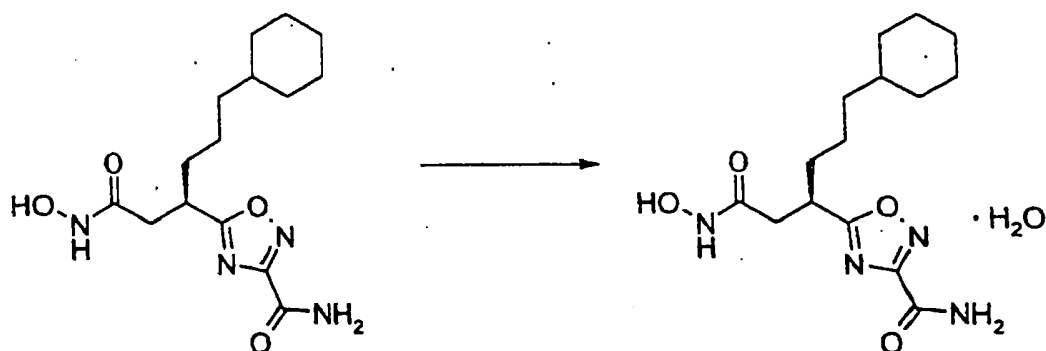
1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 10,50 (1H, br s), 8,81 (1 H, br s), 8,26 (1H, br s), 8,05 (1H, br s), 3,47 (1H, m), 2,56-2,39 (2H, m), 1,73-1,46 (7H, m), 1,27-0,99 (8H, m), 0,80 (2H, m).

Analýza: zistené C, 52,76; H, 7,64; N, 16,34%; $C_{15}H_{24}N_4O_4 \cdot H_2O$
vyrátané C, 52,62; H, 7,65; N, 16,36%.

Teplota topenia: 136 až 138°C.

P r í k l a d 2(b)

Monohydrát 5-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamidu



Roztok 5-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]-butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamidu (1,58 kg, 4,86 mol) v tetrahydrofuráne (15 litrov) sa zahrieva na 40°C a pridá sa k nemu demineralizovaná voda (26 litrov), čím vznikne zakalený roztok. Výsledná zmes sa nechá schladnúť na teplotu okolia, pri ktorej sa 24 hodín mieša, potom ochladí na 5°C a 1 hodinu mieša. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje a vysuší za vákua (38°C, 100 mbar). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (1,37 kg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10,50 (1H, br s), 8,81 (1H, br s), 8,26 (1H, br s), 3,47 (2H, m), 1,73-1,46 (7H, m), 1,27-0,99 (8H, m), 0,80 (2H, m).

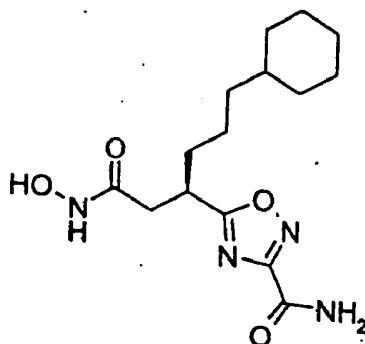
Obsah vody (coulometrická Karl Fisherova analýza): 0,5%

Dynamická sorpcia par: 5,17 % hmotn. pri 20% relatívnej vlhkosti (30°C), 4,84 % hmotn. pri 2% relatívnej vlhkosti (30°C), významná dehydratácia pri relatívnej vlhkosti menej ako 1 % (30°C).

[illegible]

P r í k l a d 2(c)

5-{ (1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl}-
-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid (bezvodý)



5-{(1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl}-
-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid (3,20 g, 9,86 mmol) sa pri teplote
spätného toku rozpustí v etylacetáte (80 ml). Výsledná zmes sa
nechá schladnúť na teplotu miestnosti a 3 hodiny mieša. Vylúčená
zrazenina sa odfiltruje a vysuší za vákua (pri 40 až 45°C počas
48 hodín). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme
bezfarebnej pevnej látky (2,40 g).

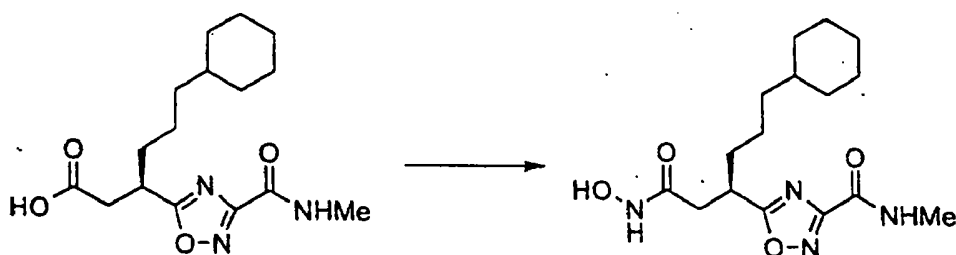
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10,50 (1H, br s), 8,81 (1H, br s), 8,26 (1H, br s), 3,47 (1H, m), 2,56-2,39 (2H, m), 1,73-1,46 (7H, m), 1,27-0,99 (8H, m), 0,80 (2H, m).

Dynamická sorpcia par: 0,18 % hmotn. pri 15% relatívnej vlhkosti (30°C), 0,23 % hmotn. pri 30% relatívnej vlhkosti (30°C), 0,34 % hmotn. pri 45% relatívnej vlhkosti (30°C). Titulní zlúčenina sa pri relatívnej vlhkosti 60 % (30°C) hydratuje na monohydrát (na potvrdenie sa použije XRD), pri 90% relatívnej vlhkosti (30°C) sa nakoniec ustáli na 5,3 %.

TGA (úbytok hmotnosti): 25°C až 91°C = 0,22%
91°C až 138°C = 0,33%

P r í k l a d 3

5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-N-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



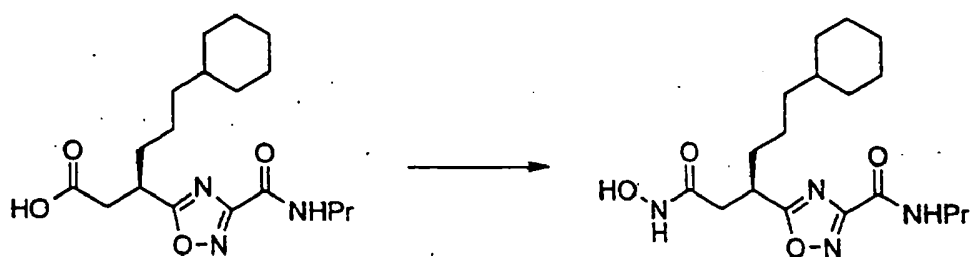
Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(metylamino)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 8) (285 mg, 0,88 mmol) a N-metylmorfolínu (110 µl, 1,00 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (130 µl, 1,00 mmol). Vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša pod atmosférou dusíka a pridá sa k nej O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (130 µl, 1,06 mmol). Potom sa zmes zmieša s vodným roztokom kyseliny citrónovej (10%, hmotnosť/objem, 10 ml). Získaná zmes sa 2 hodiny mieša a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické vrstvy sa postupne premyjú vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a

z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Pevný zvyšok sa potom prekryštalizuje zo zmesi hexánu a etylacetátu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (130 mg).

¹ H-NMR (DMSO-d₆) 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).

P r í k l a d 4

5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-N-propyl-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(propylamino)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 9) (66 mg, 0,18 mmol) a N,N-diizopropyletylamínu (31 µl, 0,18 mmol) v N-metyl-2-pyrolidinóne (3 ml) sa zmieša s O-(7-aza-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluróniumhexafluórfosfátom (102 mg, 0,27 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka, potom sa k nej pridá N,N-diizopropyletylamín (93 µl, 0,54 mmol) a potom hydrochlorid hydroxylamínu (37,5 mg, 0,54 mmol). Získaná zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti a potom rozdelí medzi etylacetát a vodný tlmivý roztok s pH 7. Spojené organické vrstvy sa postupne premyjú vodným roztokom kyseliny citrónovej (5% hmotn./objem) a vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom

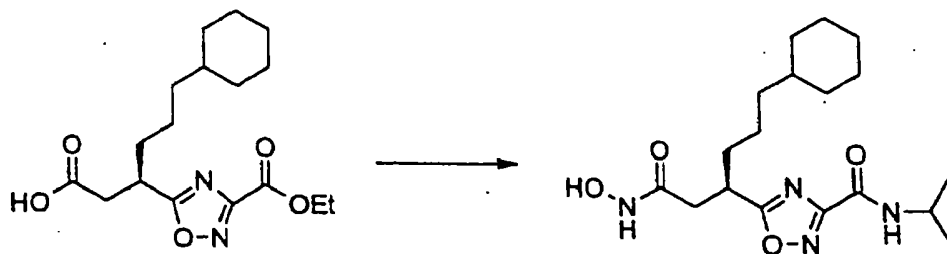
sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití gradientu dichlórmetán : etylacetát 90 : 10 - postupne až dichlórmetán : etylacetát 0 : 100 a potom až dichlórmetán : metanol 95 : 5. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (31 mg).

MS: 367 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10,48 (1H, brs), 8,87 (1H, br t), 8,76 (1H, brs), 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).

P r í k l a d 5

5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-N-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(etoxykarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 4) (500 mg, 1,47 mmol) v etanole (13 ml) sa zmieša s roztokom izopropylamínu (434 mg, 7,35 mmol) v etanole (2 ml). Výsledná zmes sa 10 hodín zahrieva na 80 °C pod atmosférou dusíka, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v kyseline chlorovodíkovej (1M, 10 ml) a vzniknutý roztok sa extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom

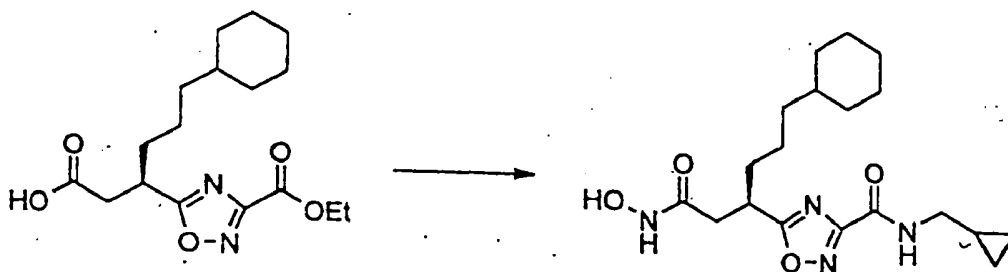
tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok (531 mg) sa rozpustí v dichlórmetáne (15 ml). Dichlórmetánový roztok sa ochladí na 0°C a postupne zmieša s N-metylmorfolínom (180 µl, 1,63 mmol) a izobutylchlórformiátom (210 µl, 1,62 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri 0°C pod atmosférou dusíka a potom zmieša s O-(trimetylsilyl)hydroxylamínom (220 µl, 1,80 mmol). V miešaní sa pokračuje 10 minút pri 0°C a 17 hodín pri teplote miestnosti. Získaná zmes sa zmieša so zmesou trifluóroctovej kyseliny a vody (5 ml, 9 : 1). Vzniknutý roztok sa 30 minút mieša, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropicky odparí s toluénom (2x) a prečistí vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou s obrátenými fázami^a. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (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).

P r í k l a d 6

5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-N-(cyklopropylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(etoxykarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 4) (500 mg, 1,47 mmol) v etanole (13 ml) sa zmieša s roztokom cyklopro-

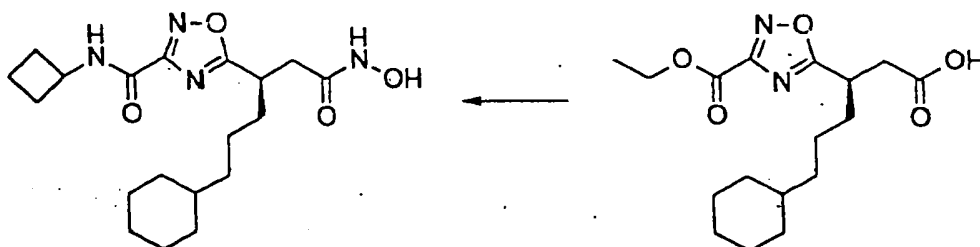
pylmetylamínu (522 mg, 7,35 mmol) v etanole (2 ml). Výsledný roztok sa 10 hodín zahrieva na 80°C pod atmosférou dusíka, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v kyseline chlorovodíkovej (1M, 10 ml) a extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok (349 mg) sa rozpustí v dichlórmetáne (15 ml). Dichlórmetánový roztok sa ochladí na 0°C a postupne zmieša s N-metylmorfolínom (120 μ l, 1,09 mmol) a izobutylchlórformiátom (140 μ l, 1,90 mmol). Získaná zmes sa 1 hodinu mieša pri 0°C pod atmosférou dusíka, a potom zmieša s O-(trimetylsilyl)hydroxylamínom (140 μ l, 1,15 mmol). V miešaní sa pokračuje 10 minút pri 0°C a potom 17 hodín pri teplote miestnosti. Výsledná zmes sa zmieša so zmesou trifluóroctovej kyseliny a vody (5 ml, 9 : 1). Vzniknutý roztok sa 30 minút mieša, potom sa z nej pri zníženom tlaku rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropicky odparí s toluénom (2x) a prečistí HPLC^a. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (88 mg).

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

1H -NMR ($CDCl_3$) 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).

P r í k l a d 7

N-Cyklobutyl-5-{1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl}-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(etoxykarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 4) (500 mg, 1,47 mmol) v etanole (13 ml) sa zmieša s roztokom cyklobutylamínu (522 mg, 7,35 mmol) v etanole (2 ml). Výsledný roztok sa 10 hodín zahrieva na 80°C pod atmosférou dusíka, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v kyseline chlorovodíkovej (1M, 10 ml) a roztok sa extrahuje etylacetátom (2x). Organické vrstvy sa spoja, vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok (462 mg) sa rozpustí v dichlórmetáne (15 ml). Dichlórmetánový roztok sa ochladí na 0°C a postupne zmieša s N-metylmorfolínom (150 µl, 1,36 mmol) a izobutylchlórformiátom (180 µl, 1,39 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri 0°C pod atmosférou dusíka a potom zmieša s O-(trimetylsilyl)hydroxylamínom (190 µl, 1,55 mmol). V miešaní sa pokračuje 10 minút pri 0°C a 17 hodín pri teplote miestnosti. Získaná zmes sa zmieša so zmesou kyseliny trifluóroctovej a vody (5 ml, 9 : 1). Vzniknutý roztok sa 30 minút mieša, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropicky odparí s toluénom (2x) a prečistí HPLC^a. Získaný zvyšok (63 mg) sa rozpustí v dichlórmetáne (3 ml). Dichlórmetánový roztok sa ochladí na 0°C a postupne zmieša s N-metylmorfolínom (20 µl, 0,18 mmol) a izobutylchlórformiátom (23 µl, 0,18 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri 0°C pod atmosférou dusíka a potom zmieša s O-(trimetylsilyl)hydroxylamínom (241 µl, 0,20 mmol). V miešaní sa pokračuje 3 hodiny a k zmesi sa pridá ďalší O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (30 µl, 0,25 mmol). Reakčná zmes sa 17 hodín mieša a potom rozloží metanolom. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v metanole (5 ml) a metanolickeý roztok sa zmieša s uhličitanom draselným (110 mg).

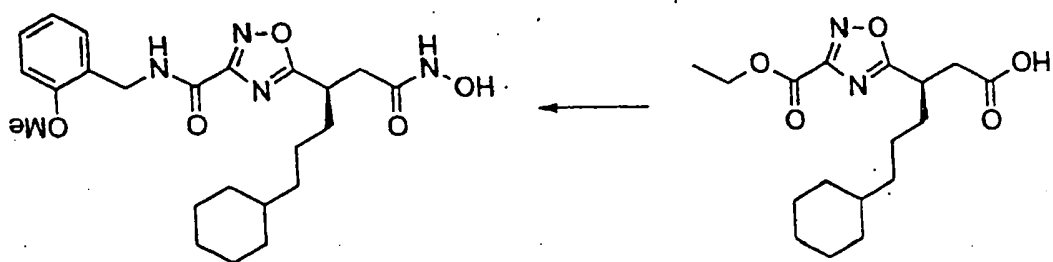
Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti, pridá sa k nej niekoľko kvapiek kyseliny octovej a pri zníženom tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa oddelí, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (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 (11 H, m), 1,38-0,98 (8H, m), 0,84 (2H, m).

P r í k l a d 8

5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-N-(2-metoxybenzyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(etoxykarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 4) (500 mg, 1,47 mmol) v etanole (13 ml) sa zmieša s roztokom 2-metoxybenzylamínu (1,00 g, 7,35 mmol) v etanole (2 ml). Výsledný roztok sa 10 hodín zahrieva na 80°C pod atmosférou dusíka, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v kyseline chlorovodíkovej (1M, 10 ml) a extrahuje etylacetátom (2x)...Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom

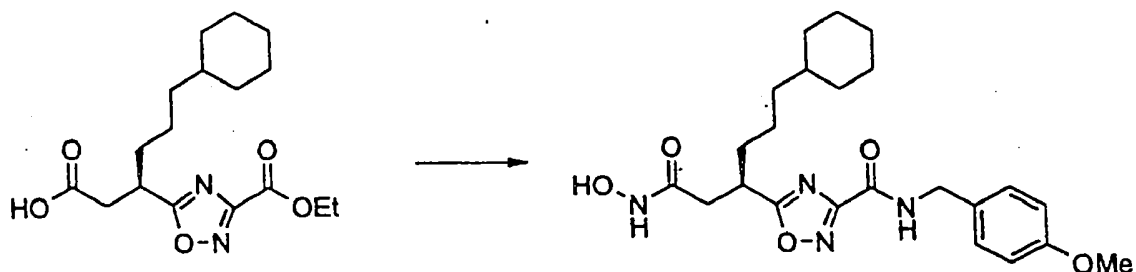
tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok (672 mg) sa rozpustí v dichlórmetáne (15 ml). Dichlórmetánový roztok sa ochladí na 0°C a postupne zmieša s N-metylmorfolínom (180 µl, 1,64 mmol) a izobutylchlórformiátom (210 µl, 1,63 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri 0°C pod atmosférou dusíka a potom zmieša s O-(trimetylsilyl)hydroxylamínom (220 µl, 1,80 mmol). V miešaní sa pokračuje 10 minút pri 0°C a 17 hodín pri teplote miestnosti. Získaná zmes sa zmieša so zmesou kyseliny trifluóroctovej a vody (5 ml, 9 : 1). Vzniknutý roztok sa 30 minút mieša, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropicky odparí s toluénom (2x). Zvyšok sa prečistí HPLC^a. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (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=5Hz), 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).

P r í k l a d 9

5-((1R)4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-N-(4-metoxybenzyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(etoxykarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 4) (500 mg, 1,47 mmol) v etanole (13 ml) sa zmieša s roztokom 4-metoxybenzylamínu (1,00 g, 7,35 mmol) v etanole (2 ml). Výsledný

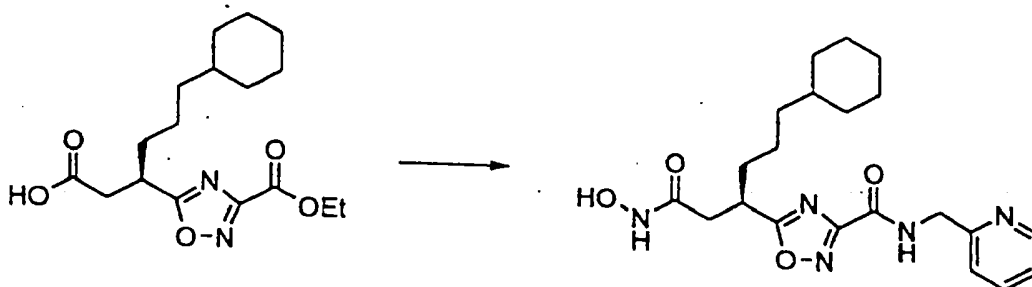
roztok sa 10 hodín pod atmosférou dusíka zahrieva na 80°C, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v kyseline chlorovodíkovej (1M, 10 ml) a extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok (578 mg) sa rozpustí v dichlórmetáne (15 ml). Dichlórmetánový roztok sa ochladí na 0°C a postupne zmieša s N-metylmorfolínom (160 μ l, 1,45 mmol) a izobutylchlórformiátom (190 μ l, 1,47 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri 0°C pod atmosférou dusíka a potom zmieša s O-(trimetylsilyl)hydroxylamínom (195 μ l, 1,60 mmol). V miešaní sa pokračuje 10 minút pri 0°C a 17 hodín pri teplote miestnosti. Získaná zmes sa zmieša so zmesou kyseliny trifluóroctovej a vody (5 ml, 9 : 1). Vzniknutý roztok sa 30 minút mieša, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropicky odparí s toluénom (2x). Zvyšok sa prečistí HPLC^a. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (74 mg).

MS: 445 (MH⁺), 462 (MNH₄⁺)

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 7,37 (2H, d, J=8Hz), 6,89 (2H, d, J=8Hz), 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).

P r í k l a d 1 0

5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-N-(2-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(etoxykarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 4) (500 mg, 1,47 mmol) v etanole (13 ml) sa zmieša s roztokom 2-aminometylpyridínu (794 mg, 7,35 mmol) v etanole (2 ml). Výsledný roztok sa 10 hodín pod atmosférou dusíka zahrieva na 80°C, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v kyseline chlorovodíkovej (1M, 10 ml). Vzniknutá zmes sa nasýteným vodným roztokom hydroxidu amónneho zalkalizuje na pH 4 a potom extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok (467 mg) sa rozpustí v dichlórmetáne (15 ml). Dichlórmetánový roztok sa ochladí na 0°C a postupne zmieša s N-metylmorfolínom (140 µl, 1,27 mmol) a izobutylchlórformiátom (165 µl, 1,28 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri 0°C pod atmosférou dusíka a potom zmieša s O-(trimetylsilyl)hydroxylamínom (170 µl, 1,39 mmol). V miešaní sa pokračuje 10 minút pri 0°C a 17 hodín pri teplote miestnosti. Získaná zmes sa zmieša so zmesou kyseliny trifluóroctovej a vody (5 ml, 9 : 1). Vzniknutý roztok sa 30 minút mieša, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropicky odparí s toluénom (2x). Zvyšok sa prečistí HPLC s obrátenými fázami^b. Získaná pevná látka (130 mg) sa rozpustí v dichlórmetáne (5 ml), dichlórmetánový roztok sa ochladí na 0°C a postupne zmieša s N-metylmorfolínom (33 µl, 0,30 mmol) a izobutylchlórformiátom (38 µl, 0,30 mmol). Výsledná zmes sa mieša 1 hodinu pri 0°C pod atmosférou dusíka a zmieša s O-(trimetylsilyl)hydroxylamínom (40 µl, 0,32 mmol). Reakčná zmes sa 3 hodiny mieša a potom rozloží metanolom, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, etylacetátový roztok sa premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v metanole (5 ml). Metanolícky roztok sa zmieša s uhličitanom

sodným (110 mg, 0,80 mmol) a výsledná zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti, potom sa k nej pridá niekoľko kvapiek kyseliny octovej a pri zníženom tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa oddelí, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí HPLC^a. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky (34 mg).

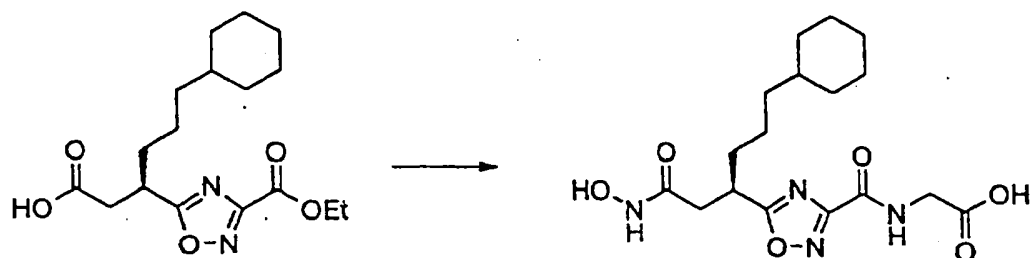
Teplota topenia: 128-130°C.

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).

P r í k l a d 1 1

2-[[(5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl]amino}octová kyselina



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(etoxykarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 4) (527 mg, 1,56 mmol) v etanole (20 ml) sa zmieša s trietylamiénom (580

mg, 5,02 mmol) a hydrochloridom terc-butylesteru glycínu (743 mg, 4,43 mmol). Výsledný roztok sa 30 hodín pod atmosférou dusíka zahrieva na 80°C, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v kyseline chlorovodíkovej (1M, 20 ml) a extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetánu a etylacetátu v pomere 1 : 1 a potom dichlórmetánu a metanolu v pomere 19 : 1 ako elučného činidla. Získaná látka (430 mg, 1,02 mmol) sa rozpustí v dichlórmetáne (10 ml). Dichlórmetánový roztok sa ochladí na 0°C a postupne zmieša s N-metylmorfolínom (130 µl, 1,20 mmol) a izobutylchlórformiátom (150 µl, 1,20 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri 0°C pod atmosférou dusíka a potom zmieša s O-(trimetylsilyl)hydroxylamínom (160 µl, 1,30 mmol). Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a potom zriedi dichlórmetánom. Dichlórmetánová zmes sa premyje vodným roztokom kyseliny citrónovej (10% hmotn./objem), vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne (10 ml). Dichlórmetánový roztok sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (10 ml) a výsledný roztok sa 2,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropicky odparí s toluénom (2x) a prečistí HPLC^b. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (350 mg).

Teplota topenia: 141 až 142°C.

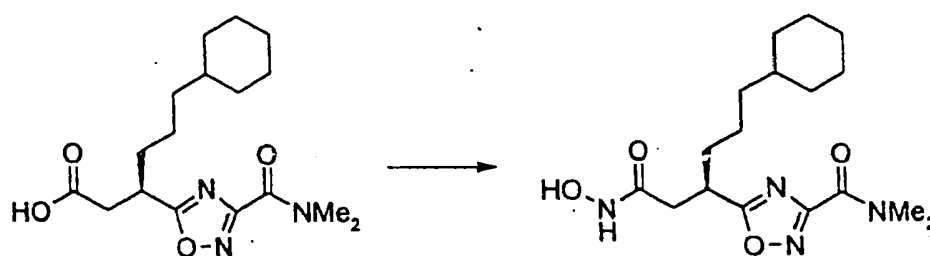
MS: 383 (MH⁺), 405 (MNa⁺)

Analýza: zistené C, 50,80; H, 7,00; N, 13,90%; C₁₇H₂₆N₄O₆·H₂O
vyrátané C, 50,99; H, 7,05; N, 13,99%.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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).

P r í k l a d 1 2

5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-N,N-dimetyl-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(dimetylamino)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 11) (60 mg, 0,18 mmol) a N,N-diizopropyletylamínu (30 μl , 0,18 mmol) v N,N-dimetylformamide (3 ml) sa zmieša s O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylróniumhexafluórfosfátom (100 mg, 0,27 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka. Pridá sa k nej ďalší N,N-diizopropyletylamín (90 μl , 0,52 mmol) a potom hydrochlorid hydroxylamínu (35 mg, 0,52 mmol). Získaná zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti a potom rozdelí medzi etylacetát a vodný tlmivý roztok s pH 7. Vrstvy sa oddelia a vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa premyjú postupne vodným roztokom kyseliny citrónovej (5% hmotn./objem) a vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : etylacetát 90 : 10 - postupne až dichlórmetán : etylacetát 50 : 50 a potom až dichlórmetán : metanol 95 : 5. Zvyšok sa ďalej prečistí

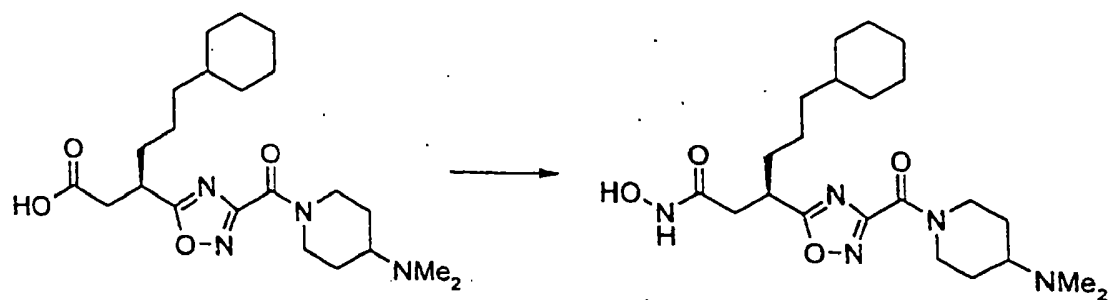
stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol 99 : 1 - postupne až dichlórmetán : metanol 95 : 5. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja, ktorý počas státia vykryštalizuje (35 mg).

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).

P r í k l a d 1 3

(3R)-6-Cyklohexyl-3-(3-([4-(dimetylamino)-1-piperidiny]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-hydroxyhexánamid



Roztok trifluóracetátu (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-([4-(dimetylamino)-1-piperidiny]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 26) (702 mg, 1,31 mmol) a N-metylmorfolínu (159 μ l, 1,45 mmol) v N,N-dimetylformamide (15 ml) sa ochladí na $0^\circ C$ a po kvapkách zmieša s izobutylchlórformiátom (188 μ l, 1,45 mmol). Výsledný roztok sa 45 minút mieša pri $0^\circ C$ pod atmosférou dusíka, potom sa k nemu pridá hydrochlorid hydroxylamínu (274 mg, 3,94 mmol) a potom ďalší N-metylmorfolín (433 μ l, 3,94 mmol). Získaná zmes sa 18 hodín mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí

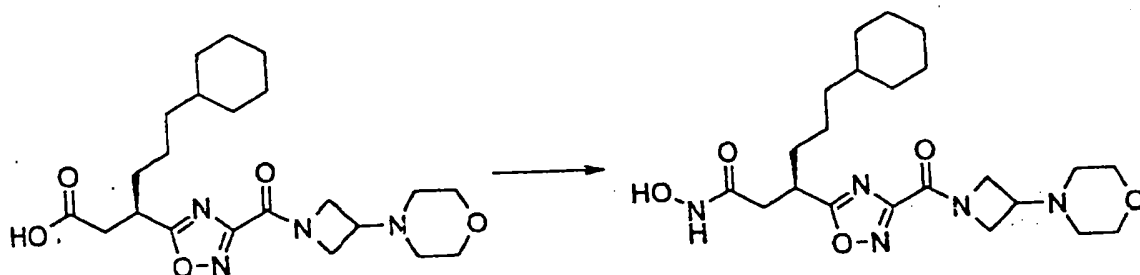
nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného. Hodnota pH vzniknutého roztoku sa prikvapkaním kyseliny octovej upraví na 9. Produkt sa extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické fázy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : 0,88 amoniak 80 : 10 : 1 - potom dichlórmetán : metanol : 0,88 amoniak 80 : 20 : 2. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (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).

P r í k l a d 1 4

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-(3-([3-(4-morfolinyl)-1-azetidiny]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánamid



Roztok trifluóracetátu (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-([3-(4-morfolinyl)-1-azetidiny]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 28) (1173 mg, 2,70 mmol) a N-metylmorfolínu (327 µl, 2,97 mmol) v N,N-dimetylformamide (25 ml) sa ochladí na 0°C a po kvapkách zmieša s izobutylchlórfor-

miátom (386 μ l, 2,97 mmol). Výsledná zmes sa 45 minút mieša pod atmosférou dusíka pri 0°C, potom sa k nej pridá hydrochlorid hydroxylamínu (564 mg, 8,11 mmol) a ďalší N-metylmorfolín (891 μ l, 8,11 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v nasýtenom vodnom roztoku uhličitanu sodného. Hodnota pH získaného roztoku sa prikvapkaním kyseliny octovej upraví na 9 a pridá sa k nemu voda (75 ml). Produkt sa extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické fázy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití elučného gradientu dichlórmétán : metanol : 0,88 amoniak 90 : 10 : 1, potom dichlórmétán : metanol : 0,88 amoniak 80 : 20 : 1. Produkt sa ďalej prečistí HPLC. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (151 mg).

MS: 450 (MH^+)

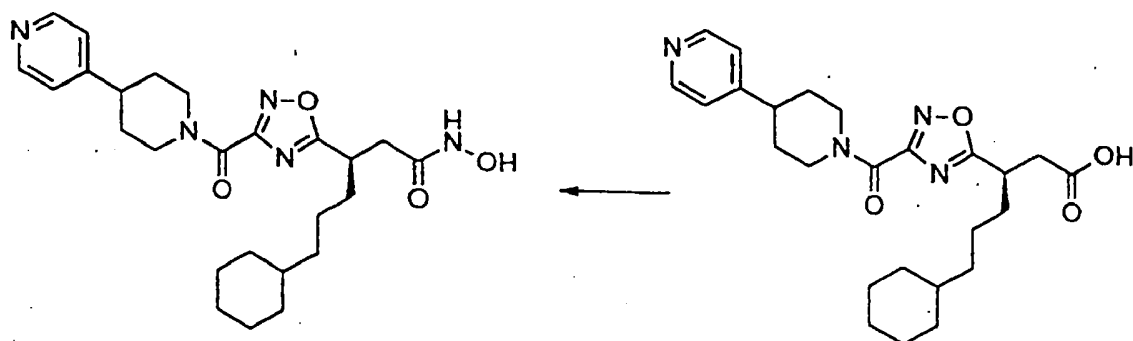
Analýza: zistené C, 56,19; H, 7,61; N, 14,81%; $C_{22}H_{35}N_5O_5 \cdot H_2O$
vyrátané C, 56,51; H, 7,96; N, 14,98%.

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).

Teplota topenia: 52 až 63°C.

P r í k l a d 1 5

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-(3-([4-(4-pyridinyl)-1-piperidinyl]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánamid



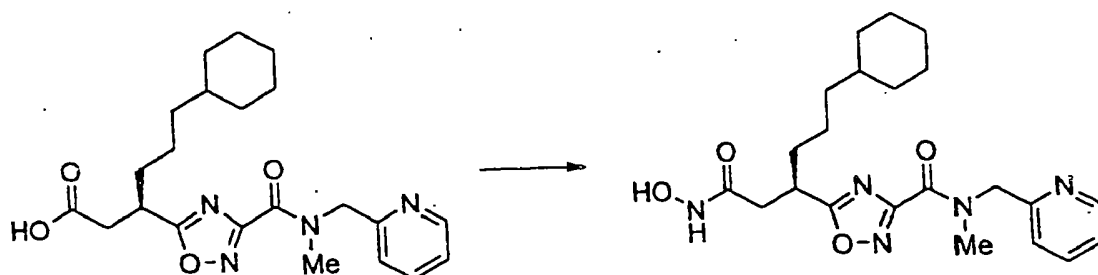
Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-([4-(4-pyridinyl)-1-piperidinyl]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 32) (311 mg, 0,68 mmol) a N-metylmorfolínu (83 μ l, 0,75 mmol) v N,N-dimetylformamide (15 ml) sa ochladí na 0°C a po kvapkách zmieša s izobutylchlórformiátom (98 μ l, 0,75 mmol). Výsledný roztok sa 45 minút mieša pri 0°C, potom sa k nemu pridá hydrochlorid hydroxylamínu (142 mg, 2,05 mmol) a potom ďalší N-metylmorfolín (226 μ l, 2,05 mmol). Vzniknutá zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát (50 ml) a vodu (50 ml). Vrstvy sa oddelia a vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické fázy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí HPLC. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa oddelí, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa tritureuje s dietyléterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (94 mg).

MS: 470 (MH^+)

1H -NMR (CD_3OD) δ : 8,45 (2H, d, $J=4Hz$), 7,37 (2H, d, $J=4Hz$), 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).

P r í k l a d 1 6

5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-N-metyl-N-(2-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-([metyl(2-pyridinylmetyl)-amino]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 36) (453 mg, 1,09 mmol) a N-metylmorfolínu (132 μ l, 1,20 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (155 μ l, 1,20 mmol). Vzniknutá zmes sa 2 hodiny mieša pod atmosférou dusíka, potom sa k nej pridá O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (160 μ l, 1,31 mmol). Výsledná zmes sa 18 hodín mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a potom zmieša s nasýteným vodným roztokom chloridu amónneho (10 ml). Získaná zmes sa 1 hodinu mieša a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické vrstvy sa postupne premyjú vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu a izopropylalkoholu v pomere 95 : 5 ako elučného činidla a potom elučného gradientu dichlórmetán : metanol 90 : 10 až dichlórmetán : metanol 80 : 20. Zvyšok (260 mg, 0,31 mmol) sa rozpustí v metanole (5 ml). Metanolícky roztok sa zmieša s uhličitanom draselným (138 mg, 1,00 mmol). Výsledná zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti a pri zníženom

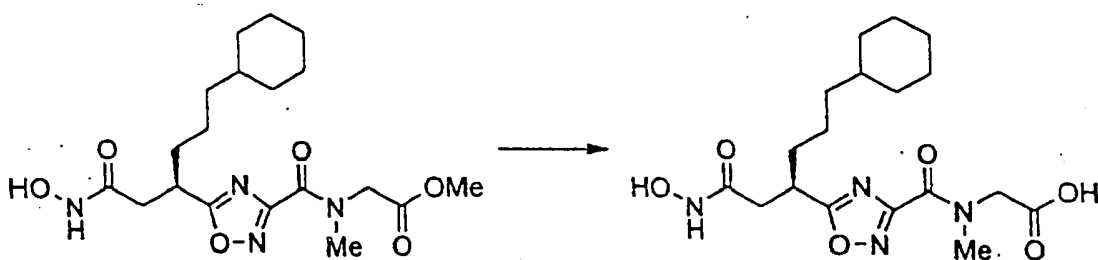
tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a nasýtený vodný roztok chloridu amónneho. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (4x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí HPLC^a. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (84 mg).

MS: 430 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) (zmes rotamérov) 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).

P r í k l a d 1 7

2-[[(5-{ (1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl] (metyl)amino]octová kyselina



Roztok metyl-2-[[(5-(1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl] (metyl)amino]-acetátu (z preparatívneho postupu 40) (180 mg, 0,44 mmol) v 1,4-dioxáne (4 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s monohydrátom hydroxidu lítneho (42 mg, 1 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, a potom zmieša s kyselinou chlorovodíkovou (2M). Vzniknutá zmes sa

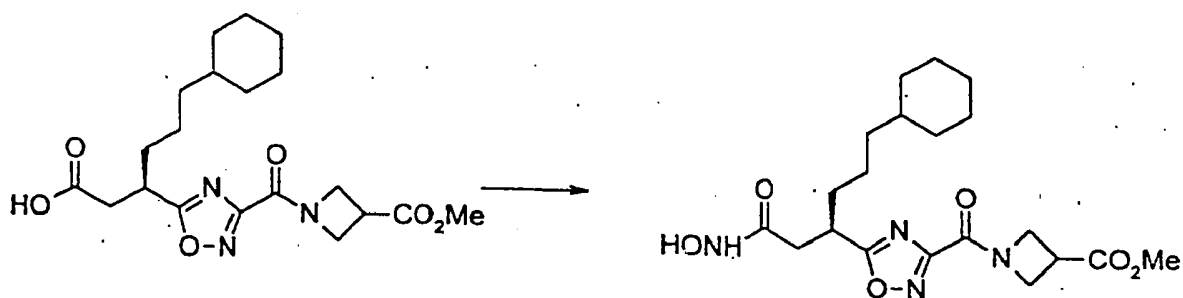
zriedi vodou a extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí HPLC^b. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej peny (95 mg).

MS: 397 (MH⁺), 419 (MNa⁺)

¹H-NMR (CD₃OD) (zmes rotamérov) 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).

P r í k l a d 1 8

Metyl-1-[(5-[(1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl]-3-azetidínkarboxylát



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[3-(metoxykarbonyl)-1-azetidínyl]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 43) (200 mg, 0,49 mmol) a N-metyl-morfolínu (59 μ l, 0,54 mmol) v bezvodom dichlórmetáne (7 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (70 μ l, 0,54

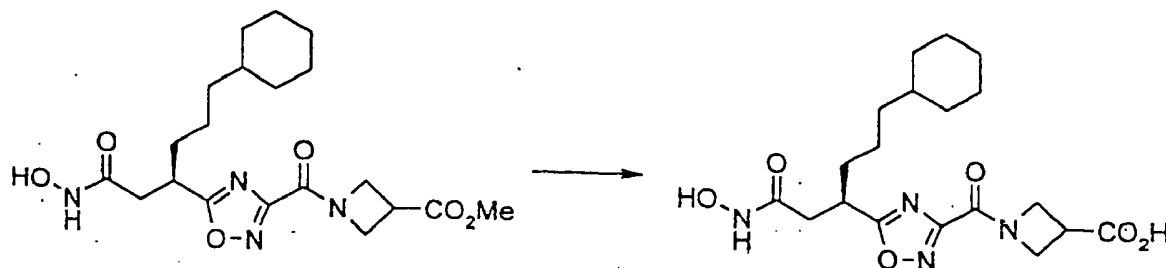
mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pod atmosférou dusíka, potom sa k nej pridá O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (175 μ l, 1,47 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a potom sa k nej pridá vodný roztok kyseliny citrónovej (10% hmotn./objem, 10 ml). Vzniknutá zmes sa 2 hodiny mieša a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí HPLC. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (150 mg).

MS: 423 (MH^+), 440 (MNH_4^+)

1H -NMR (CD_3OD) 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).

P r í k l a d 1 9

1-[(5-((1R)4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl]-3-azetidínkarboxylová kyselina



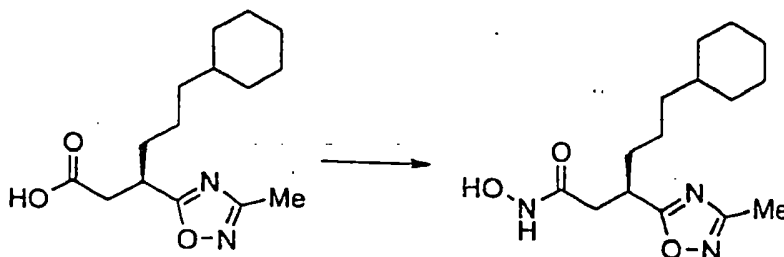
Roztok metyl-1-[(5-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl]-3-azetidínkarboxylátu (z príkladu 18) (130 mg, 0,31 mmol) v 1,4-dioxáne (33 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s monohydrátom hydroxidu lítneho (25 mg, 0,60 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, potom sa k nej pridá ďalší monohydrát hydroxidu lítneho (25 mg, 0,60 mmol). Zmes sa 3 hodiny mieša a potom zmieša s kyselinou chlorovodíkovou (2M), zriedi vodou a extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí HPLC^b. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (110 mg).

MS: 409 (MH⁺), 431 (MNa⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: NMR je potrebné prepracovať 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).

P r í k l a d 2 0

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánamid



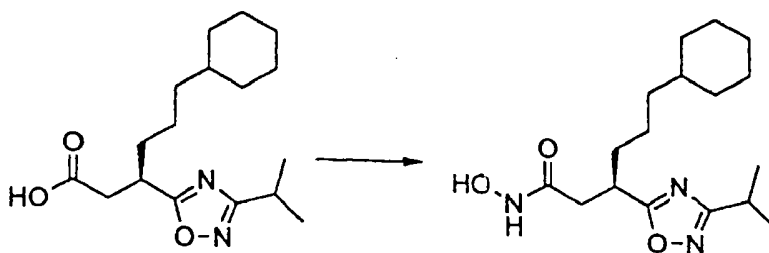
Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 45) (170 mg, 0,61 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (2 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (98 mg, 0,61 mmol). Výsledná zmes sa mieša 20 minút pri teplote miestnosti, potom sa k nej pridá hydrochlorid hydroxylamínu (42 mg, 0,61 mmol). Získaná zmes sa 18 hodín mieša, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi kyselinu chlorovodíkovú (0,5M) a etylacetát. Vrstvy sa oddelia a organická fáza sa premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmétanu a metanolu v pomere 98 : 2 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (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).

P r í k l a d 2 1

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánamid



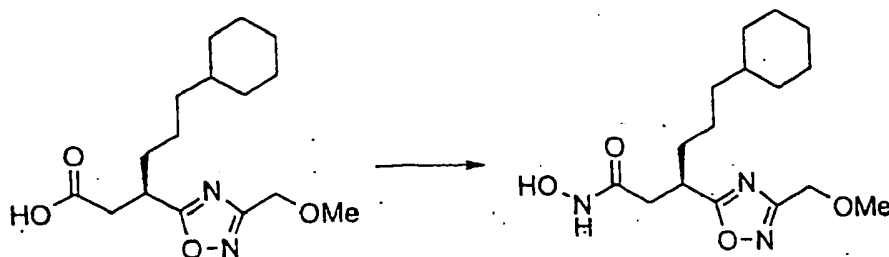
Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 47) (175 mg, 0,57 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (93 mg, 0,57 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka, potom sa k nej pridá hydrochlorid hydroxylamínu (40 mg, 0,57 mmol). Vzniknutá zmes sa 18 hodín mieša, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88 amoniaku v pomere 95 : 5 : 0,5 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (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).

P r í k l a d 2 2

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-[3-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánamid



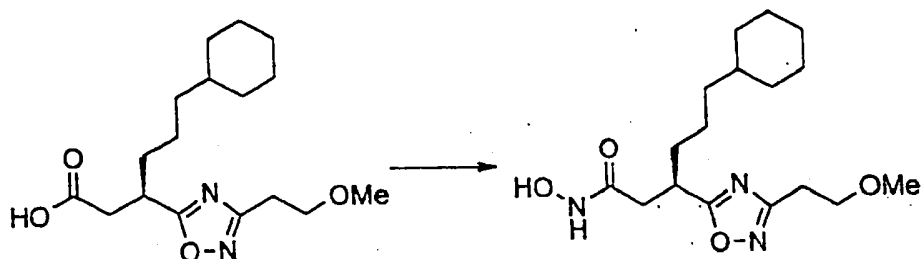
Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 49) (250 mg, 0,81 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (130 mg, 0,81 mmol). Vzniknutá zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka, potom sa k nej pridá hydrochlorid hydroxylamínu (56 mg, 0,81 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmetán : metanol : 0,88 amoniak (95:5:0,5) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (75 mg).

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

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r í k l a d 2 3

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-[3-(2-metoxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánamid



Roztok ((3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(2-metoxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 51) (245 mg, 0,76 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (123 mg, 0,76 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 1

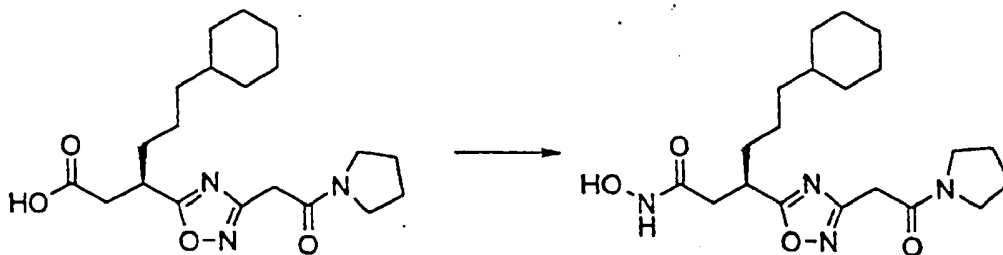
hodiny, potom sa k nej pridá hydrochlorid hydroxylamínu (53 mg, 0,76 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmetán:metanol:0,88 amoniak (95:5:0,5). Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje kyselinou chlorovodíkovou (1M), vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (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, $J=6Hz$), 2,80-2,52 (2H, m), 1,88-1,52 (7H, m), 1,39-1,05 (8H, m), 0,83 (2H, m).

P r í k l a d 2 4

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-{3-[2-oxo-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánamid



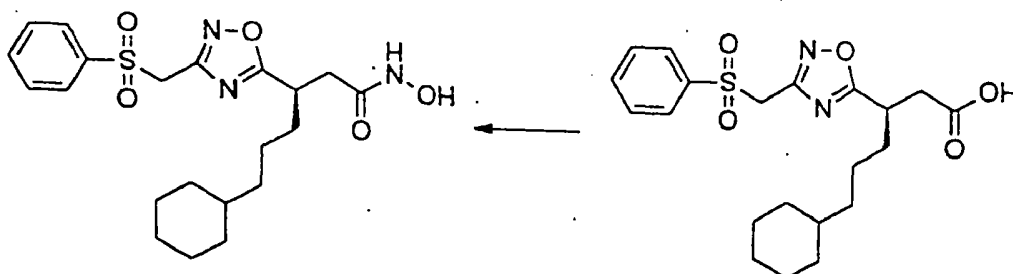
Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[2-oxo-2-(1-pyrrolidinyl)etyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 53) (200 mg, 0,53 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (86 mg, 0,53 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 2 hodín, potom sa k nej pridá hydrochlorid hydroxylamínu (37 mg, 0,53 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša počas

18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88 amoniaku (90:10:1) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (50 mg).

¹ H-NMR (CDCl₃) 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).

P r í k l a d 2 5

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-{3-[(fenylsulfonyl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(fenylsulfonyl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 55) (60 mg, 0,14 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (4 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (25 mg, 0,15 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 2 hodín, potom sa k nej pridá hydrochlorid hydroxylamínu (10 mg, 0,14 mmol). Výsledná zmes sa mieša počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetánu,

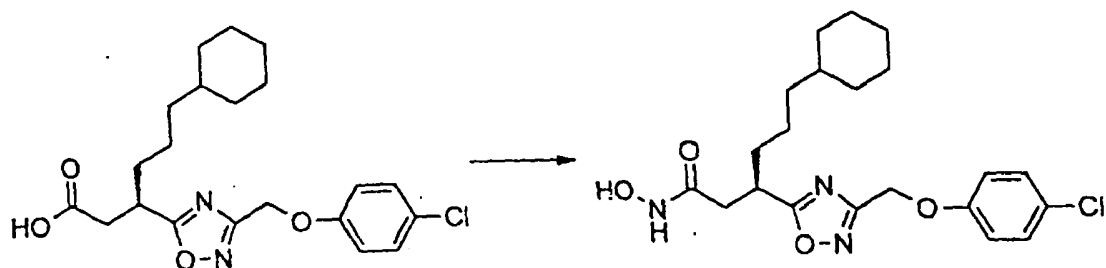
metanolu a 0,88 amoniaku (95:5:0,5) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (15 mg).

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,93 (1H, brs), 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).

P r í k l a d 2 6

(3R)-3-{3-[(4-Chlórphenoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-cyklohexyl-N-hydroxyhexánamid



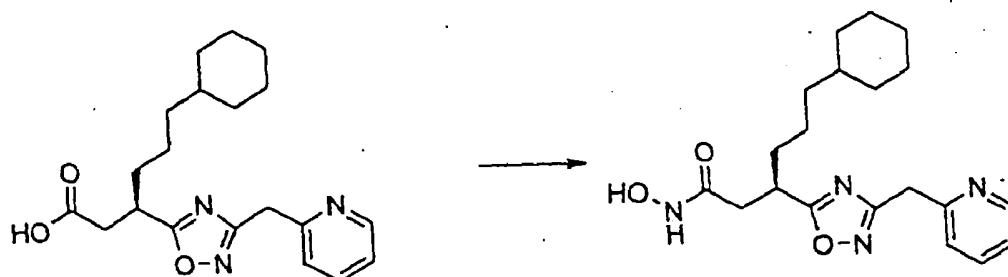
Roztok (3R)-3-{3-[(4-chlórphenoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-cyklohexylhexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 57) (180 mg, 0,44 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (71 mg, 0,44 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 2 hodín, potom sa k nej pridá hydrochlorid hydroxylamínu (30 mg, 0,44 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Vrstvy sa oddeľia a organická fáza sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom

horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88 amoniaku (95:5:0,5) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme skla (53 mg).

¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 7,24 (2H, m), 6,94 (2H, d, J=8Hz), 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).

P r í k l a d 2 7

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-[3-(2-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánamid



Roztok trifluóracetátu (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(2-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 59) (214 mg, 0,45 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (5 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (194 mg, 1,20 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 2 hodín, potom sa k nej pridá hydrochlorid hydroxylamínu (83 mg, 1,20 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Vrstvy sa oddelia a organická fáza sa premyje vodou a potom vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí

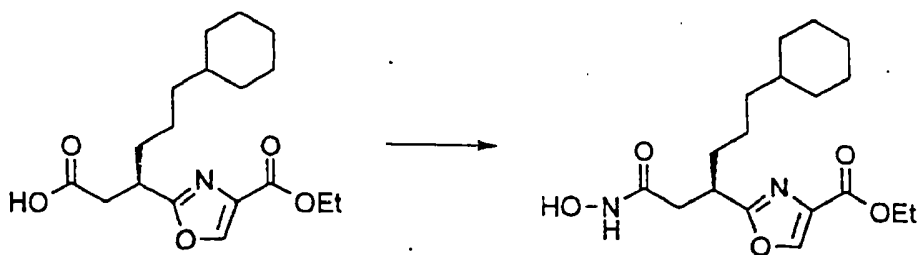
stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88 amoniaku (95:5:0,5) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleje (120 mg).

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).

P r í k l a d 2 8

Etyl-2-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-1,3-oxazol-4-karboxylát



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[4-(etoxykarbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 63) (130 mg, 0,39 mmol) a N,N-diizopropyletylamínu (67 μ l, 0,39 mmol) v N,N-dimetylformamide (6 ml) sa zmieša s O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluróniumhexafluórfosfátom (220 mg, 0,58 mmol). Vzniknutá zmes sa 45 minút mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka, pridá sa k nej ďalší N,N-di-

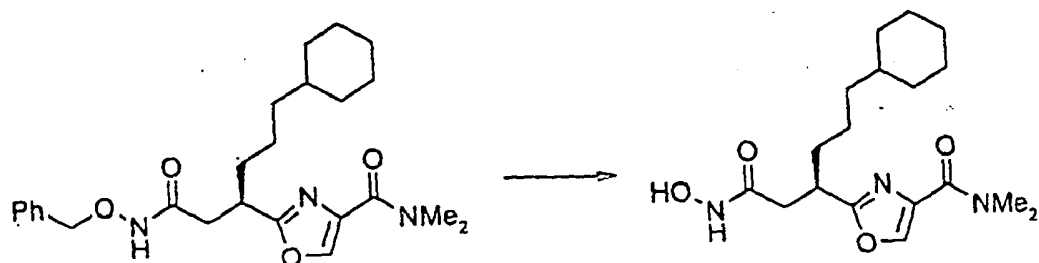
izopropyletylamín (270 μ l, 1,54 mmol) a potom hydrochlorid hydroxylamínu (80 mg, 1,16 mmol). Získaná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodný tlmivý roztok s pH 7. Organická vrstva sa oddelí, premyje postupne vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol 99 : 1 - postupne až dichlórmetán : metanol 98 : 2. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (20 mg).

MS: 353 (MH^+)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8,14 (1H, s), 4,37 (2H, q, $J=7Hz$), 3,50 (1H, m), 2,76 (1H, m), 2,57 (1H, m), 1,88-1,52 (7H, m), 1,37 (3H, t, $J=7Hz$), 1,32-1,02 (8H, m), 0,83 (2H, m).

P r í k l a d 29

2-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-N,N-dimetyl-1,3-oxazol-4-karboxamid



Roztok 2-((1R)-1-[2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl)-N,N-dimetyl-1,3-oxazol-4-karboxamidu (z preparatívneho postupu 66) (100 mg, 0,23 mmol) v etanóle (5 ml) sa zmieša s 5% paládiom na sírane bárnatom (50 mg). Vzniknutá zmes

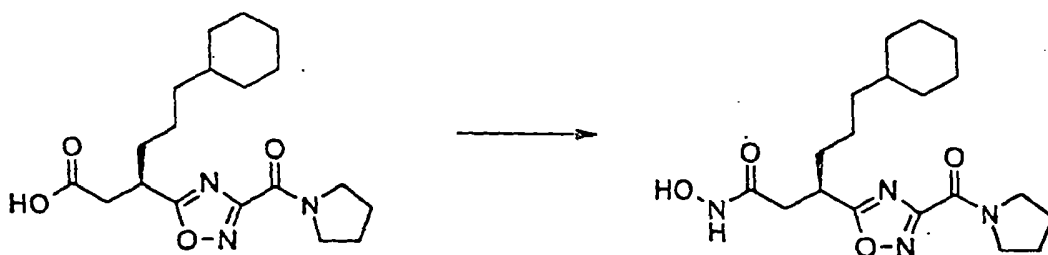
sa v uzatvorenej nádobe podrobí tlaku vodíka 0,1 MPa a 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Výsledný roztok sa prefiltruje cez arbocel a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropicky odparí z dichlórmetánu (3x) a potom zmesi dichlórmetánu a éteru (1 ml : 4 ml). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (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).

P r í k l a d 3 0

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-[3-(1-pyrolidinyln-karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(1-pyrolidinyln-karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 13) (288 mg, 0,79 mmol) a N,N-diizopropyletylamínu (138 μl , 0,79 mmol) v N,N-dimetylformamide (6 ml) sa zmieša s O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylurónium hexafluór-fosfátom (452 mg, 1,19 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 1 hodiny a pridá sa k nej ďalší N,N-diizopropyletylamín (552 μl , 3,16 mmol) a

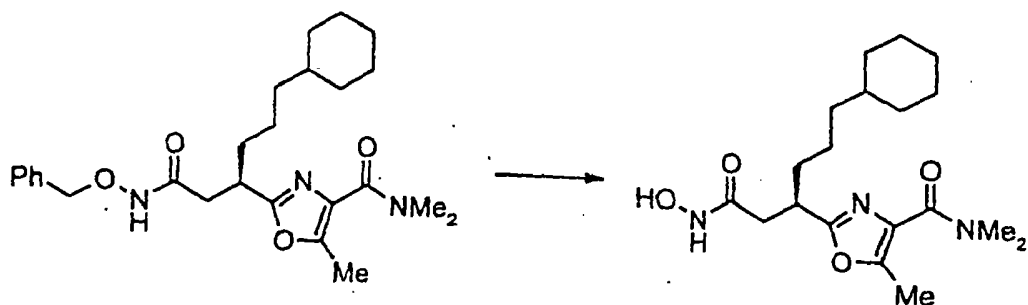
potom hydrochlorid hydroxylamínu (165 mg, 2,38 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodný tlmivý roztok s pH 7. Organická vrstva sa oddelí, premyje postupne vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmétanu a metanolu (98:2) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (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, $J=13$, 8Hz), 2,57 (1H, dd, $J=13$, 3Hz), 1,98 (4H, m), 1,86-1,58 (7H, m), 1,40-1,07 (8H, m), 0,87 (2H, m).

P r í k l a d 3 1

2-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-
-N,N,5-trimetyl-1,3-oxazol-4-karboxamid



Roztok 2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoetyl}-4-cyklohexylbutyl)-N,N,5-trimetyl-1,3-oxazol-4-karboxamidu (z preparatívneho postupu 73) (105 mg, 0,23 mmol) v etanole (5 ml) sa zmieša s 5% paládiom na sírane bárnatom (45 mg) a mravčanom amónnym (73 mg, 1,15 mmol). Výsledná zmes sa 17 hodín zahrieva na 45°C, pridá sa k nej ďalšie paládium na sírane bárnatom (30

mg) a mravčan amónny (60 mg, mmol) a v zahrievaní sa pokračuje počas 2 hodín. Vzniknutý roztok sa prefiltruje cez arbocel a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropicky odparí z dichlórmetánu (3x) a prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88 amoniaku (98:2:0,2 až 90:10:1) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (25 mg).

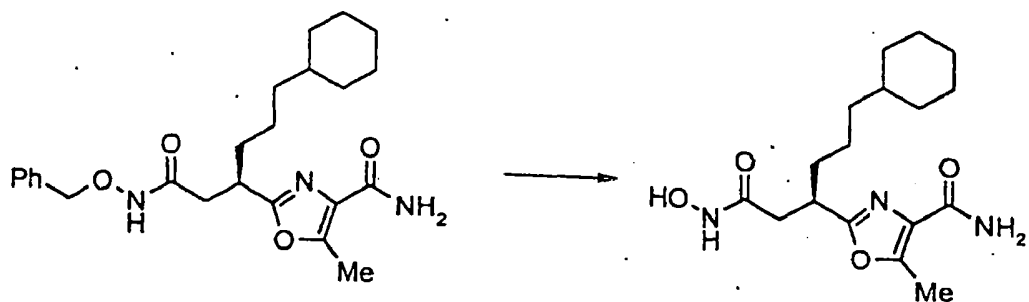
MS: 366(MH⁺), 388 (MNa⁺)

Analýza: zistené C, 61,77; H, 8,62; N, 11,22%; C₁₉H₃₁N₃O₄·0,1H₂O
vyrátané C, 62,14; H, 8,56; N, 11,44%.

¹ H-NMR(CD₃OD) δ: 10,37 (1H, brs), 8,66 (1H, brs), 3,25 (1H, m), 3,14 (3H, brs), 2,91 (3H, brs), 2,43-2,21 (5H, m), 1,66-1,50 (7H, m), 1,24-1,00 (8H, m), 0,79 (2H, m).

P r í k l a d 3 2

2-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxamid



Roztok 2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoetyl}-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxamidu (z preparatívneho postupu 74) (133 mg, 0,31 mmol) v etanole (6 ml) sa zmieša s 5% paládiom na sírane bárnatom (80 mg) a mravčanom amónnym (196 mg, 3,10 mmol). Výsledná zmes sa 2,5 hodiny zahrieva na 45°C.

Získaný roztok sa prefiltruje cez Arbocel a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropicky odparí z dichlórmetánu (3x) a potom prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetánu, metanolu a 0,88 amoniaku (98:2:0,2 až 90:10:1). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (56 mg).

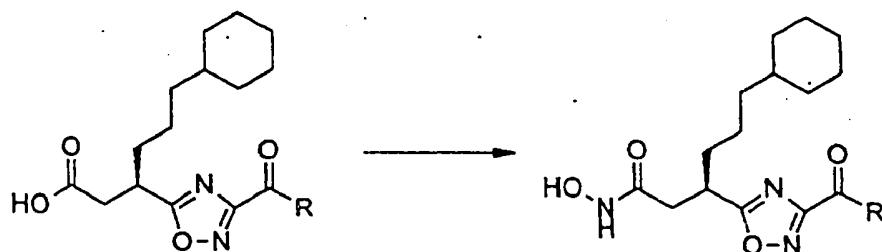
MS: 338 (MH^+), 360 (MNa^+)

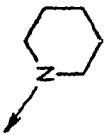
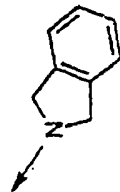
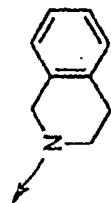
Analýza: zistené C, 61,77; H, 8,62; N, 11,22%; $C_{19}H_{31}N_3O_4 \cdot 0,1H_2O$
vyrátané C, 62,14; H, 8,56; N, 11,44%.

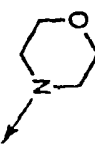
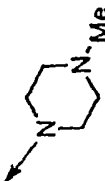
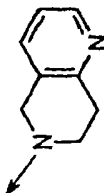
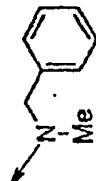
1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7,12 (2H, br s), 3,52 (1H, m), 2,56-2,21 (2H, m), 1,67-1,49 (7H, m), 1,23-1,00 (8H, m), 0,79 (2H, m).

Iné zlúčeniny, ktoré sa pripravujú rovnakým všeobecným spôsobom pri použití vhodných východiskových látok (pozri preparatívne postupy), sú uvedené v tabuľke 1.

T a b u l k a 1

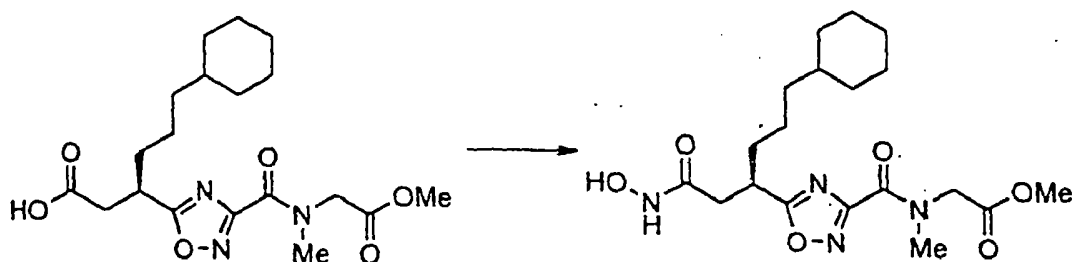


Príklad	<u>R'</u>	Elementárna analýza	<u>LRMS</u>	<u>¹H.δ</u>
33	NHCH ₂ Ph	zist.: C, 62,93; H, 7,37; N, 13,29%; C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₄ · 0,25H ₂ O vyzrát.: C, 63,06, H, 7,34; N, 13,37%	415 (MH ⁺) 432 (MNH ₄ ⁺)	(CD ₃ OD): 7,40-7,21 (5H, m), 4,57 (2H, s), 3,60 (1H, m), 2,72-2,53 (2H, m), 1,86-1,59 (7H, m), 1,40-1,10 (8H, m), 0,86 (2H, m)
34			393 (MH ⁺) 410 (MNH ₄ ⁺)	(CD ₃ OD): 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 (M2H ⁺)	(CD ₃ OD): 7,42-7,27 (4H, m), 5,20 (2H, s), 4,98 (2H, s), 3,64 (1H, m), 2,70 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2,50 (1H, dd, J=13, 4Hz), 1,89-1,58 (7H, m), 1,40-1,10 (8H, m), 0,88 (2H, m).
36		zist.: C, 64,53; H, 7,43; N, 12,58%; C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₄ · 0,25H ₂ O vyzrát.: C, 64,77, H, 7,36; N, 12,59%	441 (MH ⁺), 463 (MNa ⁺)	(CD ₃ OD): (zmes rotamérov) 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) (zmes rotamérov) [1:2] 8,39 (1H, m), 7,73 (0,67H, d, J=7Hz), 7,62 (0,33H, d, J=7Hz), 7,32 (1H, m), 4,94 (1,34H, m), 4,85 (0,66H, m), 4,12 (0,66H, t, J=4Hz), 3,95 (1,34H, t, J=4Hz), 3,63 (1H, m), 3,10 (2H, t, J=4Hz), 2,75-2,54 (2H, m), 1,86-1,59 (7H, m), 1,40-1,07 (8H, m), 0,89 (2H, m)
40			429 (MH ⁺)	(CD ₃ OD) (zmes rotamérov) [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).

P r í k l a d 4 1 / P r e p a r a t í v n y p o s t u p 4 0

Metyl-2-[[[(5-[(1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxo-ethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl](metyl)amino]acetát



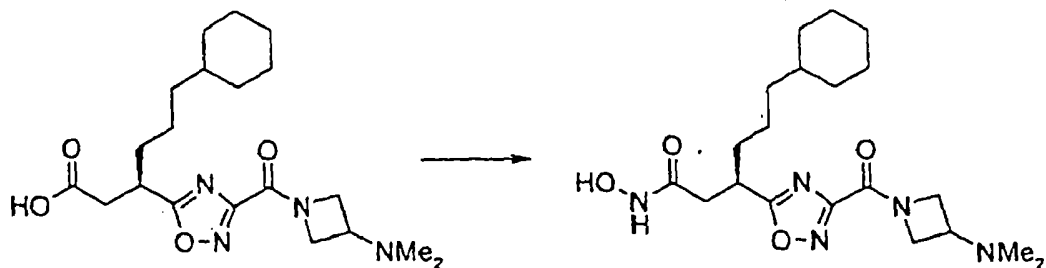
Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[[[(2-metoxi-2-oxoetyl)(metyl)-amino]karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 39) (273 mg, 0,70 mmol) a N-metyl-morfolínu (85 μ l, 0,77 mmol) v bezvodom dichlórmétáne (10 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (100 μ l, 0,77 mmol). Vzniknutá zmes sa 30 minút mieša pod atmosférou dusíka potom sa k nej pridá O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (250 μ l, 2,10 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pod atmosférou dusíka, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, rozloží metanolom, 10 minút mieša a potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa postupne premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí HPLC^a. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (187 mg).

MS: 411 (MH^+), 433 (MNa^+)

¹ H-NMR ($CDCl_3$) δ : (zmes rotamérov) 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).

P r í k l a d 4 2

(3R)-6-Cyklohexyl-3-(3-{[3-(dimetylamino)-1-azetidiny]-karbonyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-N-hydroxyhexánamid



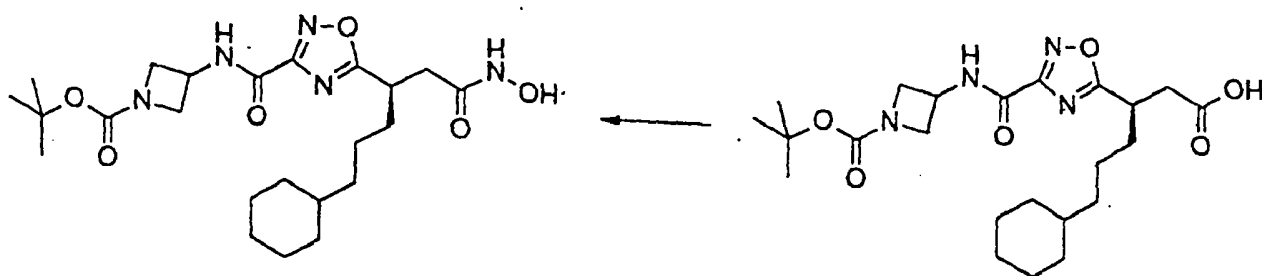
Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-{[3-(dimetylamino)-1-azetidiny]karbonyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 76) (200 mg, 0,51 mmol) a N-metylmorfolínu (112 μ l, 1,00 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (15 ml) sa ochladí na 0°C, zmieša s izobutylchlórformiátom (79 μ l, 0,69 mmol) a mieša pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. Potom sa k nej pridá O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (85 μ l, 0,61 mmol). Získaná zmes sa mieša počas 18 hodín, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a zmieša s metanolom. Metanolicá zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (100 ml) a premyje vodou (22x5 ml) a vodným roztokom chloridu sodného (25 ml), vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme peny (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).

P r í k l a d 4 3

terc-Butyl-3-[[(5-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl) karbonyl]amino}-1-azetidínkarboxylát



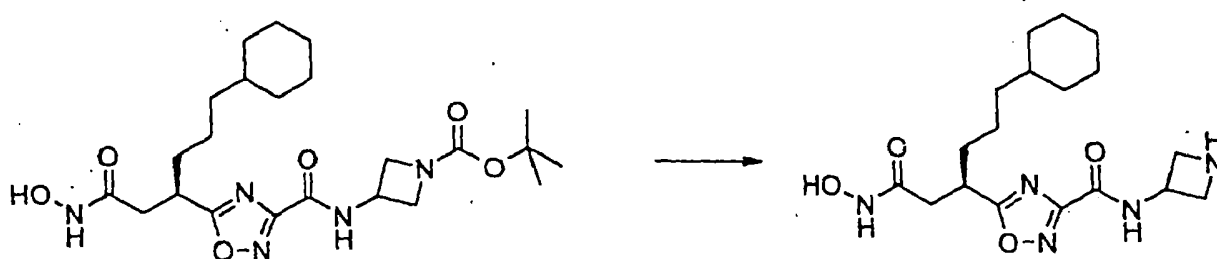
Roztok (3R)-3-[3-([1-(terc-butoxykarbonyl)-3-azetidinyll]-amino)karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-cyklohexylhexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 79) (350 mg, 0,75 mmol) a N-metylmorfolínu (163 μ l, 1,48 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (15 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (116 μ l, 0,89 mmol). Výsledná zmes sa mieša pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. K získanej zmesi sa pridá O-(trimetylsilyl)-hydroxylamín (272 μ l, 2,22 mmol). Zmes sa mieša počas 18 hodín, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, zmieša s metanolom a mieša pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (100 ml) a premyje vodou (22x5 ml) a vodným roztokom chloridu sodného (25 ml), vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Pevný zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : amoniak (98,75 : 1,25 : 0,13) postupne až dichlórmetán : metanol : amoniak (90 : 10 : 1). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme skla.

MS: 497 (MNH_4^+)

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r í k l a d 4 4

N-(3-Azetidinyl)-5-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



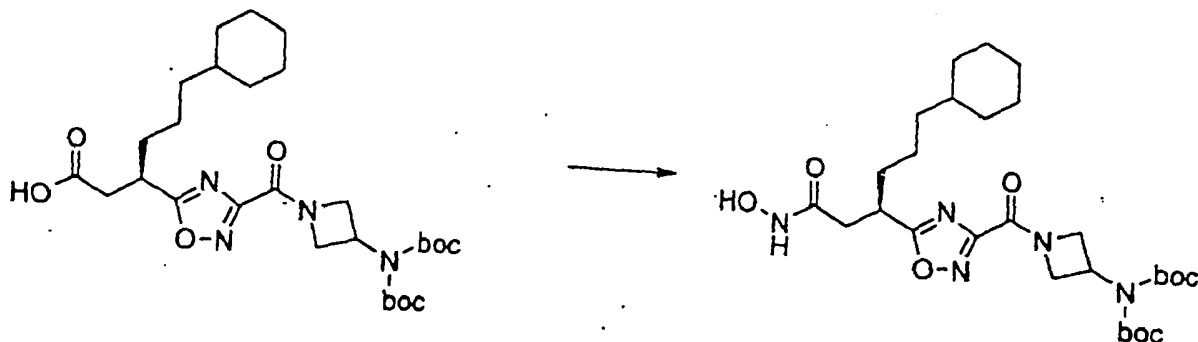
Roztok terc-butyl-3-[[5-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl]amino)-1-azetidínkarboxylátu (z príkladu 43) (160 mg, 0,33 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s trifluóroctovou kyselinou (7 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri 0°C pod atmosférou dusíka počas 45 minút. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí z dichlórmetánu (2x), triturej s dietyléterom, odfiltruje a vysuší. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (123 mg).

MS: 380 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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).

P r í k l a d 4 5

Di(terc-butyl)-1-[(5-[(1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl]-3-azetidinylimidodikarbonát



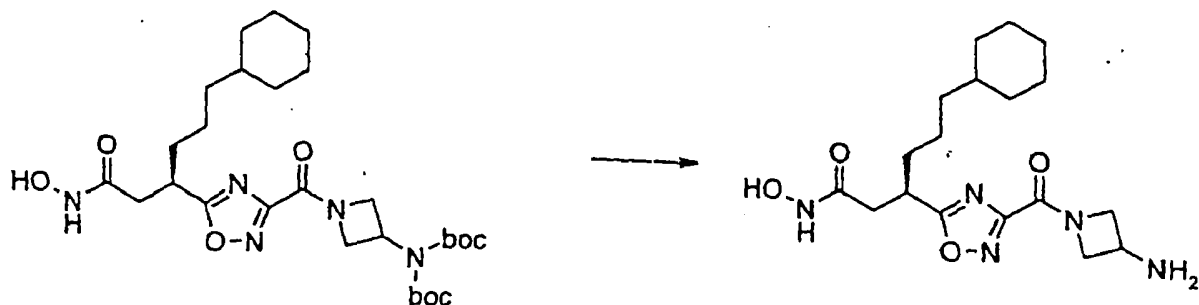
Roztok (3R)-3-[3-[(3-[bis(terc-butoxykarbonyl)amino]-1-azetidiny]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-cyklohexylhexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 80) (430 mg, 0,76 mmol) a N-metylmorfolínu (167 μ l, 1,52 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (20 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (120 μ l, 0,93 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pod atmosférou dusíka počas 2 hodín, potom sa k nej pridá O-(trimetylsilyl)-hydroxylamín (280 μ l, 2,29 mmol). Získaná zmes sa mieša počas 18 hodín, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, potom zmieša s metanolom a mieša pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (100 ml) a premyje vodou (22x5 ml) a vodným roztokom chloridu sodného (25 ml), vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Pevný zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : amoniak 98,75 : 1,25 : 0,13 - postupne až dichlórmetán : metanol : amoniak 90 : 10 : 1. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme lepkavej peny.

MS: 578 (M-H⁻)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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).

P r í k l a d 4 6

(3R)-3-{3-[(3-Amino-1-azetidinyl) karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-cyklohexyl-N-hydroxyhexánamid



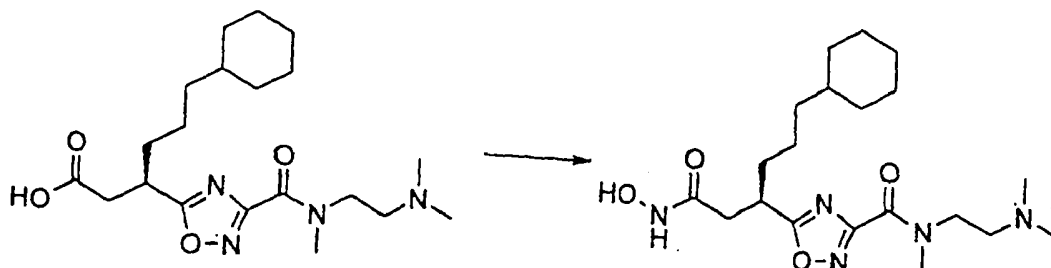
Roztok di(terc-butyl)-1-[(5-{(1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]karbonyl]-3-azetidinylimidodikarbonátu (z príkladu 45) (250 mg, 0,43 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s trifluóroctovou kyselinou (7 ml). Vzniknutá zmes sa 45 minút mieša pri 0°C pod atmosférou dusíka. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí z dichlórmetánu (2x). Zvyšok sa triture s dietyléterom, odfiltruje a vysuší. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky.

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).

P r í k l a d 4 7

5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-N-[2-(dimetylamino)ethyl]-N-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[[[2-(dimetylamino)etyl]- (metyl)amino]karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 82) (450 mg, 0,72 mmol) a N-metylmorfolínu (284 μ l, 2,53 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (112 μ l, 0,87 mmol). Vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša pod atmosférou argónu, potom sa k nej pridá O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (355 μ l, 2,90 mmol). Výsledná zmes sa 3,5 hodiny mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a zmieša s metanolom (2,5 ml). Metanolícká zmes sa 20 minút mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (100 ml), etylacetátový roztok sa premyje vodou (20 ml), vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Pevný zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : amoniak (97 : 3 : 0,3) - postupne až dichlórmetán : metanol : amoniak (90 : 10 : 1). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme živice (123 mg).

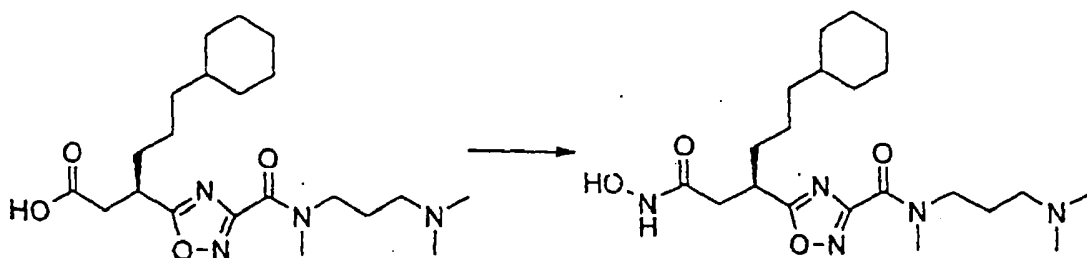
MS: 410 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 57,02; H, 8,50; N, 16,43%; $C_{20}H_{35}N_5O_4 \cdot 0,25H_2O$. 0,1 CH_2Cl_2 vyrátané 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).

P r í k l a d 4 8

5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-N-[3-(dimetylamino)propyl]-N-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[[3-(dimetylamino)propyl]-(metyl)amino]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 84) (566 mg, 0,88 mmol) a N-metylmorfolínu (390 μl , 3,52 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa ochladí na 0°C , zmieša s izobutylchlórformiátom (340 μl , 2,64 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pod atmosférou argónu počas 1 hodiny, potom sa k nej pridá O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (540 μl , 4,40 mmol). Získaná zmes sa 4,5 hodiny mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, potom zmieša s metanolom (2,5 ml) a 20 minút mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (100 ml) a premyje vodou (20 ml), vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Pevný zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : amoniak 97 : 3 : 0,3 - postupne až dichlórmetán : metanol : amoniak 90 : 10 : 1. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (150 mg).

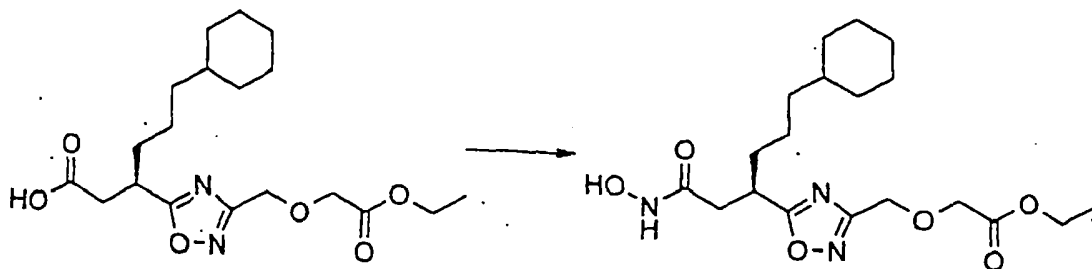
MS: 424 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 58,30; H, 8,64; N, 15,33%; $C_{21}H_{37}N_5O_4$. 0,2 H_2O . 0,08 CH_2Cl_2 vyrátané C, 57,14; H, 8,50; N, 16,57%.

1H -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).

P r í k l a d 4 9

Etyl-[(5{(1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxo-ethyl]butyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metoxy]acetát



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-3-[(2-etoxy-2-oxoetoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 87) (330 mg, 0,86 mmol) a N-metylmorfolínu (160 μ l, 1,46 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (14 ml) sa ochladí na $0^\circ C$ a zmieša s izobutylchlórformiátom (120 μ l, 0,93 mmol). Výsledná zmes sa 2,5 hodiny mieša pod atmosférou dusíka, potom sa k nej pridá O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (350 μ l, 2,86 mmol). Získaná zmes sa mieša počas 18 hodín, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a zmieša s metanolom. Metanolícká zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol 98 : 2 - postupne až dichlórmetán :

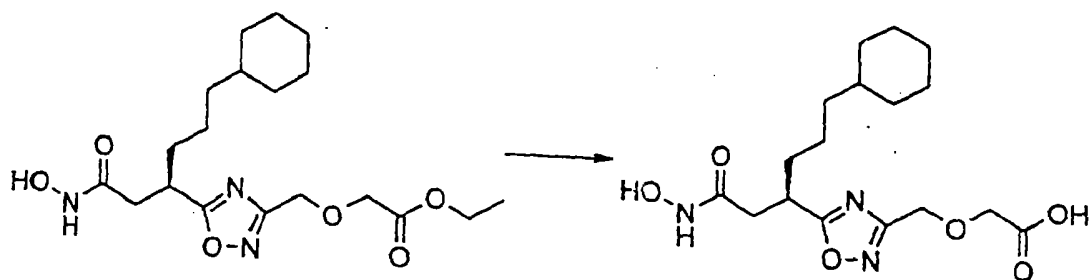
metanol 90 : 10. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (272 mg).

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).

P r í k l a d 5 0 .

[(5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metoxy]octová kyselina



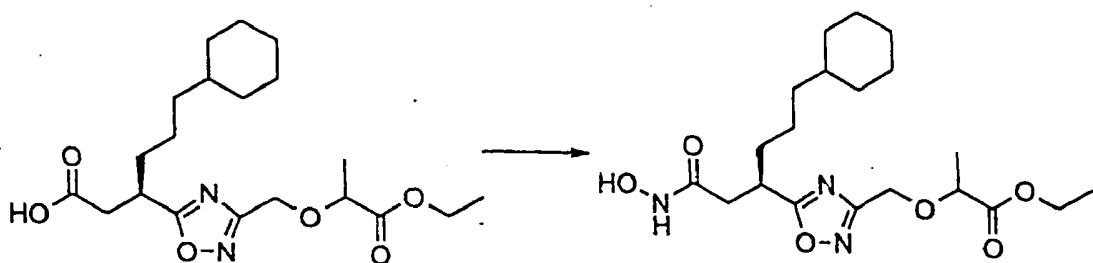
Roztok etyl-[(5-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metoxy]acetátu (z príkladu 49) (158 mg, 0,40 mmol) v 1,4-dioxáne (4 ml) a vode (2 ml) sa zmieša s monohydrátom hydroxidu lítneho (2 mg, 0,48 mmol). Vzniknutá zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti a zriedi vodou. Vodná zmes sa premyje dietyléterom (2x). Vodná vrstva sa kyselinou chlorovodíkovou (2M) okyslí na pH 1 a premyje etylacetátom (3x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (141 mg).

MS: 370 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r í k l a d 5 1

Etyl-2-[(5-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxo-ethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methoxy]propanoát



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[(2-etoxy-1-metyl-2-oxoetoxy)-metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 89) (370 mg, 0,93 mmol) a N-metylmorfolínu (170 μl , 1,54 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (15 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (130 μl , 100 mmol). Vzniknutá zmes sa 2,5 hodiny mieša pod atmosférou dusíka a pridá sa k nej O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (380 μl , 3,10 mmol). Výsledná zmes sa mieša počas 18 hodín, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a zmieša s metanolom (4 ml). Metanolicná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a etylacetátový roztok premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetánol : metanol 100 : 0 - postupne až dichlórmetán : metanol 90 : 10. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (330 mg).

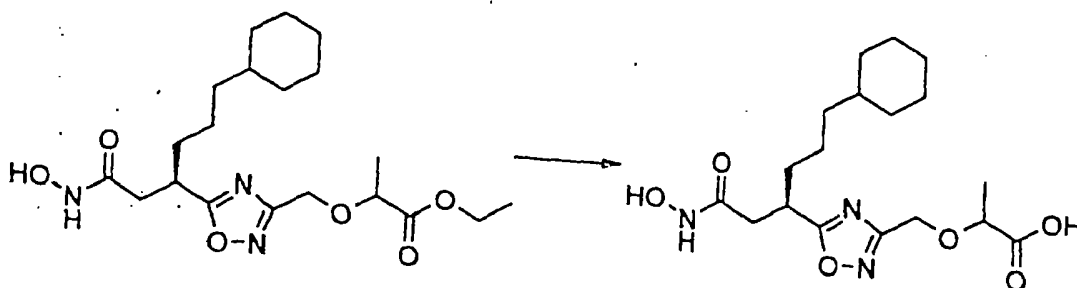
MS: 434 (MNa^+)

Analýza: zistené, C, 57,55; H, 8,14; N, 9,81%; $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$
 . 0,05 DCM vyrátané C, 57,68; H, 8,04; N, 10,06%.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r í k l a d 5 2

2-[(5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metoxy]propánová kyselina



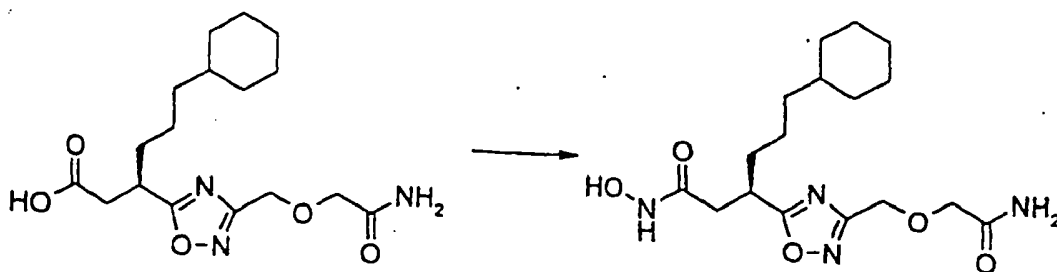
Roztok etyl-2-[(5-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metoxy]propanoátu (z príkladu 51) (184 mg, 0,45 mmol) v 1,4-dioxáne (4 ml) a vode (2 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s monohydrátom hydroxidu lítneho (2 mg, 0,48 mmol). Výsledná zmes sa 2 hodiny mieša pri 0°C . Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa premyje dietyléterom (2x). Vodná vrstva sa kyselinou chlorovodíkovou (2M) okyslí na pH 1 a premyje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (160 mg).

MS: 384 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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).

P r í k l a d 5 3

(3R)-3-{3-[(2-Amino-2-oxoetoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-cyklohexyl-N-hydroxyhexánamid



Roztok (3R)-3-{3-[(2-amino-2-oxoetoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-cyklohexylhexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 91) (178 mg, 0,50 mmol) a N-metylmorfolínu (1001 μl , 0,91 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (8 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (70 μl , 0,54 mmol). Výsledná zmes sa 2,5 hodiny mieša pod atmosférou dusíka a pridá sa k nej O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (200 μl , 1,63 mmol). Reakčná zmes sa mieša počas 18 hodín, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a zmieša s metanolom. Metanolicná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol 98 : 2 - postupne až dichlórmetán : metanol 90 : 10 a potom metanol. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (60 mg).

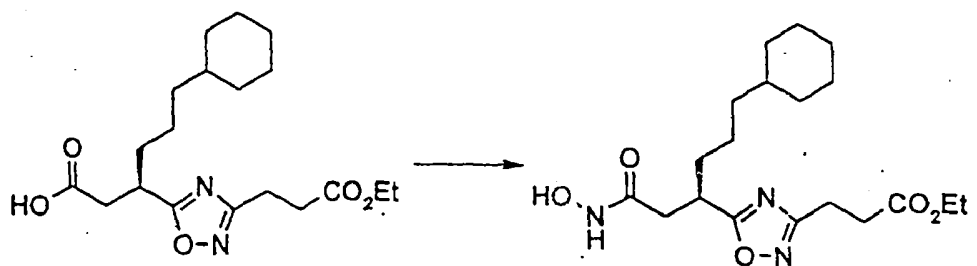
MS: 391 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 53,67; H, 7,55; N, 14,19%; $C_{17}H_{28}N_4O_5$. 0,2 CH_2Cl_2 vyrátané 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).

P r í k l a d 5 4

Etyl-3-(5-((1R)-4-čyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxo-etyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propanoát



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(3-etoxy-3-oxopropyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 94) (110 mg, 0,30 mmol) a N-metylmorfolínu (60 μ l, 0,54 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (6 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (42 μ l, 0,32 mmol). Výsledná zmes sa 2,5 hodiny mieša pod atmosférou dusíka a pridá sa k nej O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (120 μ l, 1,00 mmol). Reakčná zmes sa mieša počas 18 hodín, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, a zmieša s metanolom. Metanolická zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu

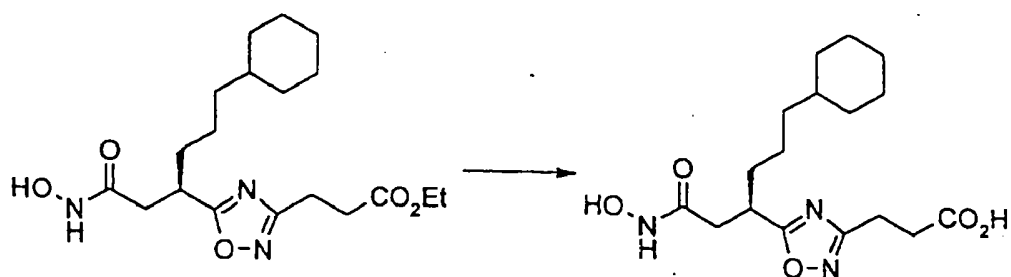
dichlórmetán : metanol 100 : 0 - postupne až dichlórmetán : metanol 90 : 10. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme a žltého oleja (94 mg).

MS : 404 (MNa^+)

$^1\text{H-NMR}$ (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 (11 H, m), 0,82 (2H, m).

P r í k l a d 5 5

3-(5-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxo-ethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propánová kyselina



Roztok etyl-3-(5-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propanoátu (z príkladu 54) (58 mg, 0,15 mmol) v 1,4-dioxáne (2 ml) a vode (1 ml) sa zmieša s monohydrátom hydroxidu lítneho (13 mg, 0,31 mmol). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti, zriedi vodou a premyje dietyléterom (2x). Vodná vrstva sa okyslí kyselinou chlorovodíkovou (2M, 2 ml) a premyje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : kyselina octová 100 : 0 : 0 - postupne až dichlórmetán : metanol : kyselina octová

90 : 10 : 1. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oranžovej živice (36 mg).

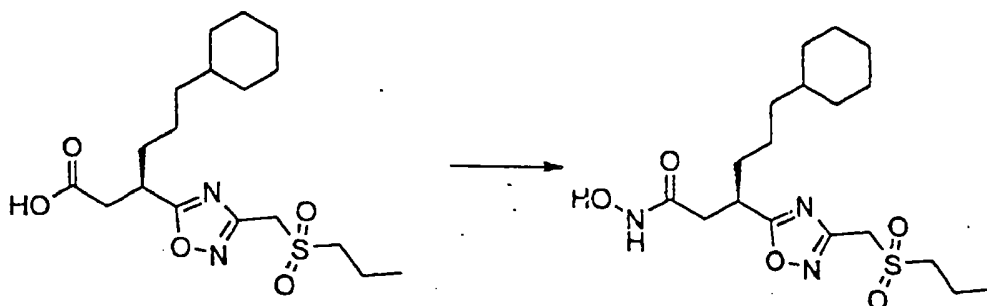
MS: 376 (MNa^+)

Analýza: zistené, C, 55,98; H, 7,61; N, 11,12%; $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$. 0,2 CH_2Cl_2 vyrátané C, 55,77; H, 7,46; N, 11,34%.

^1H -NMR (CD_3OD) 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).

P r í k l a d 5 6

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-{3-[(propylsulfonyl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(propylsulfonyl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 97) (298 mg, 0,77 mmol) a 2,6-lutidínu (135 μl , 1,16 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (100 μl , 0,77 mmol). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pod atmosférou dusíka a pridá sa k nej O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (310 μl , 2,31 mmol). Reakčná zmes sa 4 hodiny mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti. Potom sa zmieša s metanolom (5 ml). Metanolicná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a etylacetátový roztok sa premyje kyselinou chlorovodíkovou (1M) a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší

bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol 100 : 0 až dichlórmetán : metanol 95 : 5. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (140 mg).

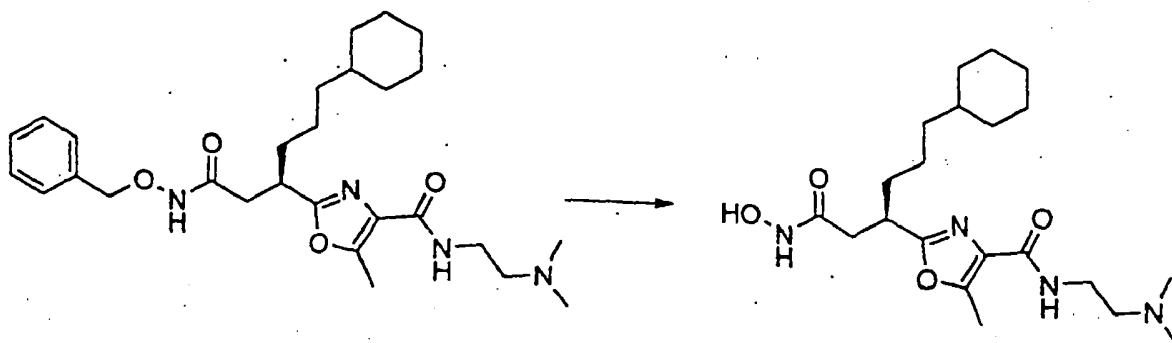
MS: 424 (MNa^+)

Analýza: zistené, C, 53,65; H, 7,80; N, 10,26%; $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ vyrátané 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, obs), 2,50 (2H, obs), 1,76 (1H, m), 1,50-1,70 (7H, m), 1,08-1,25 (8H, m), 0,98 (3H, t), 0,80 (2H, m).

P r í k l a d 5 7

2-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-N-[2-(dimetylamino)etyl]-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxamid



Roztok 2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoetyl}-4-cyklohexylbutyl)-N-[2-(dimetylamino)etyl]-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxamidu (z preparatívneho postupu 98) (193 mg, 0,39 mmol) v etanole (10 ml) sa zmieša s mravčanom amónnym (244 mg, 3,90 mmol) a 5% paládiom na sírane bárnatom (100 mg). Reakčná zmes sa pod atmosférou dusíka počas 2 hodín zahrieva na 43°C, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni

rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : amoniak 98 : 2 : 0,2 - postupne až dichlórmetán : metanol : amoniak 90 : 10 : 1. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (80 mg).

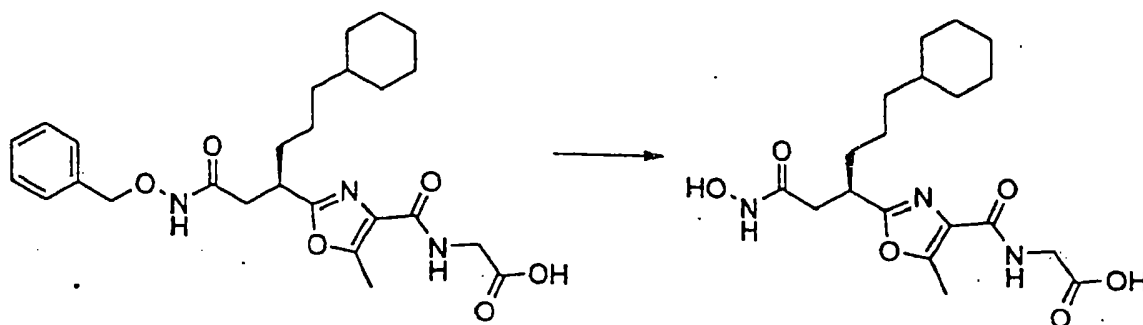
MS: 409 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 60,93; H, 9,06; N, 13,54%; $C_{21}H_{36}N_4O_4 \cdot 0,2 H_2O$ vyrátané C, 61,20; H, 8,90; N, 13,59%.

1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 8,61 (1H, br s), 7,59 (1H, brs), 3,28 (2H, q), 3,18 (1H, obs), 2,45 (2H, obs), 2,35 (2H, t), 2,17 (6H, s), 1,50-1,65 (7H, m), 1,10-1,20 (7H, m), 0,80 (2H, m).

P r í k l a d 5 8.

{[(2-((1R)-4-Cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoetyl]butyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-yl)karbonyl]amino}octová kyselina



Roztok {[2-((1R)-1-[2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-yl]karbonyl]amino}octovej kyseliny (z preparatívneho postupu 100) (60 mg, 0,12 mmol) v etanole (3 ml) sa zmieša s mravčanom amónnym (78 mg, 1,23 mmol) a hydroxidom paladnatým (20 mg). Reakčná zmes sa 4 hodiny pod atmosférou dusíka zahrieva na 43°C, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : kyselina octová 99 : 1 : 0,1 - postupne

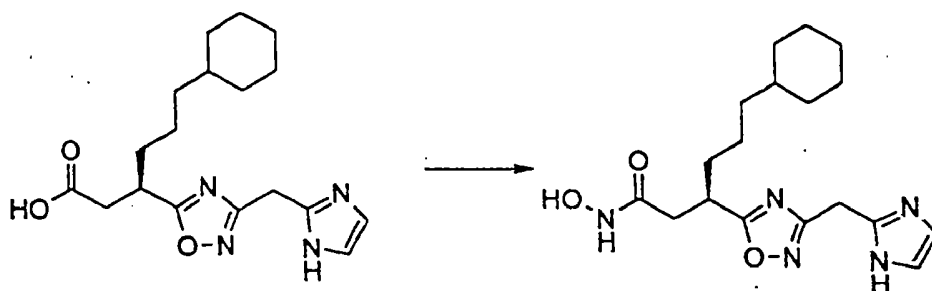
až dichlórmetán : metanol : kyselina octová 90 : 10 : 1. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (17 mg).

MS : 394 (M-H)⁻

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,68 (1H, brs), 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).

P r í k l a d 5 9

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-[3-(1H-imidazol-2-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(1H-imidazol-2-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 103) (200 mg, 0,43 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (5 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (77 mg, 0,48 mmol). Vzniknutá zmes sa 30 minút mieša pod atmosférou dusíka a pridá sa k nej O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (160 µl, 1,30 mmol). Reakčná zmes sa mieša počas 18 hodín. Potom sa zmieša s metanolom (4 ml) a 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmetánu, metanolu a amoniaku v pomere 90 : 10 : 1, ako elučného činidla. Získaný bezfarebný olej začne kryštalizovať po prídavku malého množstva metanolu a dichlórmetánu. Pevná látka sa tritureuje s

dichlórmetánom a vysuší pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme pevnej látky (49 mg).

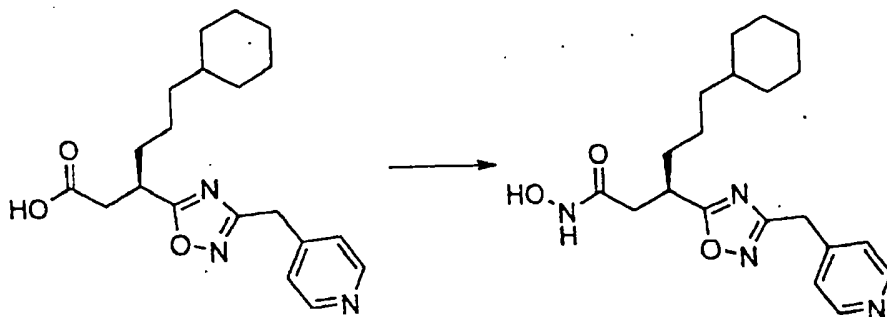
MS : 362 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 59,24; H, 7,42; N, 19,13%; $C_{18}H_{27}N_5O_3 \cdot 0,2 H_2O$ vyrátané 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).

P r í k l a d 6 0

(3R)-6-cyklohexyl-N-hydroxy-3-[3-(4-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(4-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 106) (380 mg, 0,96 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (156 mg, 0,96 mmol). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pod atmosférou dusíka a pridá sa k nej O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (388 μ l, 2,89 mmol). Reakčná zmes sa 3,5 hodiny mieša a potom zmieša s metanolom (5 ml). Metanolícká zmes sa pri teplote miestnosti mieša počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí

stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 95 : 5. Získa sa biela pevná látka. Analýza ukáže, že v produkte ešte zostáva 10 % imidazolu. Pevná látka sa rozpustí v etylacetáte a premyje vodou, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (128 mg).

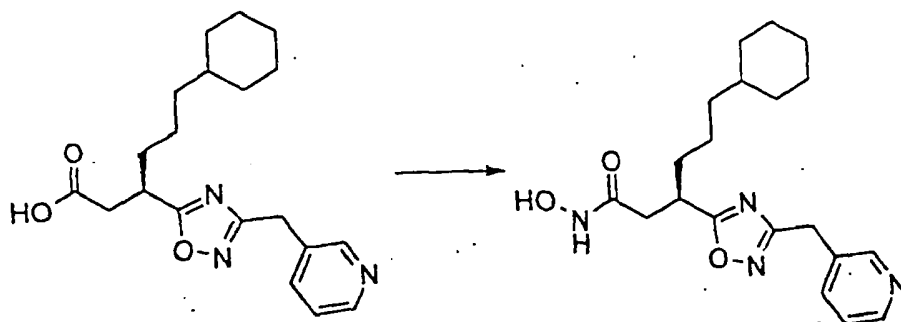
MS: 373 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 64,13; H, 7,59; N, 14,86%; $C_{20}H_{28}N_4O_3$ vyrátané 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).

P r í k l a d 6 1

(3R)-6-Cyklohexyl-N-hydroxy-3-[3-(3-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánamid



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(3-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 109) (410 mg, 1,04 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (169 mg, 1,04 mmol). Vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša pod atmosférou dusíka a pridá sa k nej O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (418 μ l, 3,12 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša a potom zmieša s metanolom (5 ml). Metanolicná zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom sa z nej

pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a premyje vodou (33x0 ml) a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol 100 : 0 - postupne až dichlórmetán : metanol 95 : 5. Pevná látka sa prekryštalizuje z etylacetátu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (128 mg).

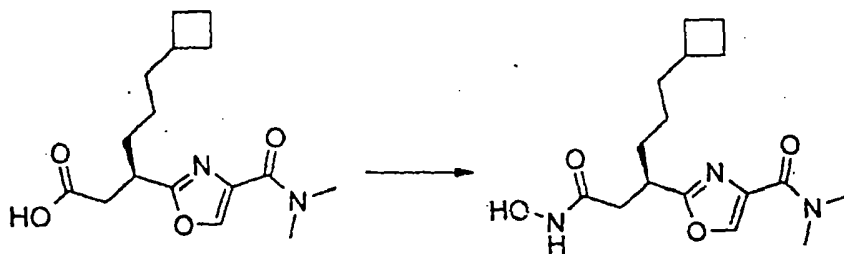
MS: 373 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 64,53; H, 7,63; N, 14,53%; $C_{20}H_{28}N_4O_3 \cdot 0,15$ EtOAc vyrátané 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).

P r í k l a d 6 2

2-((1R)-4-Cyklobutyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl)-N,N-dimetyl-1,3-oxazol-4-karboxamid



Roztok (3R)-6-cyklobutyl-3-{4-[(dimetylamino)karbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 121) (155 mg, 0,50 mmol) a N-metylmorfolínu (90 μ l, 0,82 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (8 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (90 μ l, 0,70 mmol). Výsledná zmes sa

mieša pod atmosférou dusíka počas 2 hodín a pridá sa k nej O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (200 μ l, 1,63 mmol). Získaná zmes sa mieša počas 18 hodín, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti. Potom sa zmieša s metanolom (2 ml) a metanolickej zmes sa 10 minút mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a etylacetátový roztok sa premyje vodou, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol 98 : 2 - postupne až dichlórmetán : metanol 90 : 10. Pevná látka sa triture s dietyléterom, odfiltruje a vysuší pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (64 mg).

MS: 346 (MNa^+)

Analýza: zistené, C, 59,03; H, 7,81; N, 12,92%; $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$ vyrátané C, 59,10; H, 7,81; N, 12,92%.

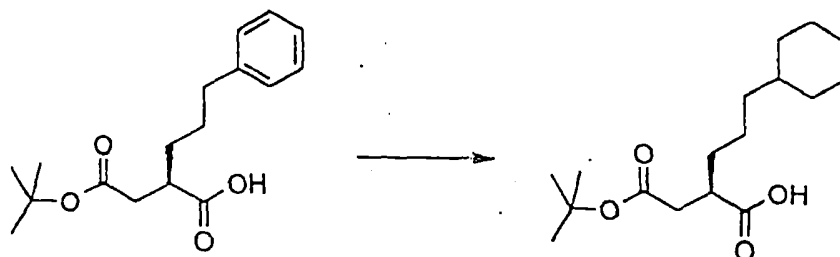
^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 10,45 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,38 (1H, s), 3,25 (1H, t), 3,28 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,40 (1H, dd), 2,28 (1H, dd), 2,12 (1H, m), 1,91 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,45 (2H, m), 1,27 (2H, m), 1,02 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1

(2R)-2-[2-(terc-Butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánová
kyselina

Spôsob A

(2R)-2-[2-(terc-Butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánová
kyselina



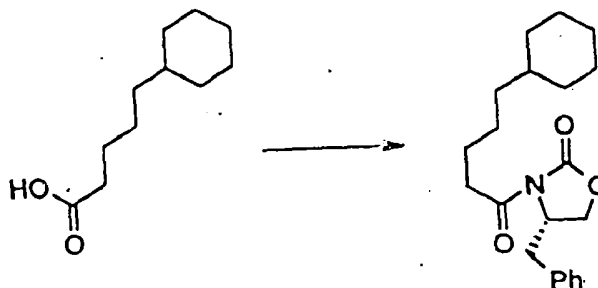
Roztok (2R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-fenylpentánovej kyseliny (Syn. Lett.; 1998; 637-639) (10,00 g, 34,2 mmol) v kyseline octovej (120 ml) sa zmieša s 5% katalytickým ródium na alumine. Reakčná zmes sa v uzatvorenej nádobe podrobí tlaku vodíka 413,7 kPa, 17 hodín mieša pri teplote miestnosti a prefiltruje cez Arbocel. Z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (7,53 g).

MS: 299 (MH^+)

1H -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).

Spôsob B

(4S)-4-Benzyl-3-(5-cyklohexylpentanoyl)-1,3-oxazolidin-2-on



Roztok 5-cyklohexylpentánovej kyseliny (63,50 g, 345 mmol) v N,N-dimetylformamide (0,5 ml) a dichlórmetáne (350 ml) sa ochladí na 5°C a po kvapkách počas 30 minút zmieša s oxalylchloridom (31,6 ml, 362 mmol). Zmes sa mieša 3 hodiny pri 0°C.

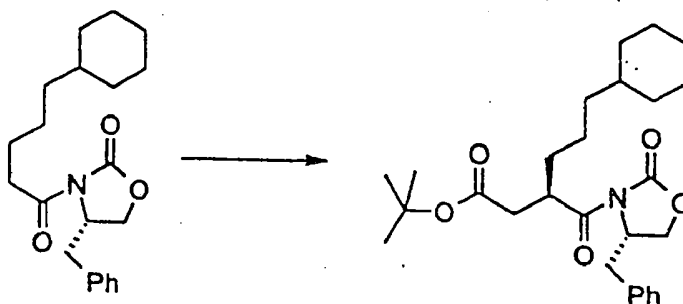
Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Získa sa 5-cyklohexylpentanoylchlorid vo forme svetlej žltej pevnej látky (70,0 g).

Roztok n-butyllítia (100 ml, 250 mmol, 2,5M v hexánoch) sa kanylou pri -78°C pridá k roztoku (4S)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-onu (44,30 g, 250 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (400 ml). Vzniknutý žltý roztok sa 30 minút mieša pri -78°C , potom počas 1 hodiny nechá zahriať na teplotu miestnosti, rozloží vodným roztokom chloridu amónneho (20% hmotn./objem., 400 ml) a extrahuje etylacetátom. Vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným a pri zníženom tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Pevný zvyšok sa prekryštalizuje z hexánu (500 ml). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (81,0 g).

MS: 344 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,41-7,13 (5H, m), 4,68 (11H, m), 4,27-4,02 (2H, m), 3,31 (1H, dd, $J=16$, 4Hz), 3,06-2,70 (3H, m), 1,81-1,53 (7H, m), 1,49-1,04 (8H, m), 0,88 (2H, m).

terc-Butyl-3-([(4S)-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]karbonyl)-6-cyklohexylhexanoát



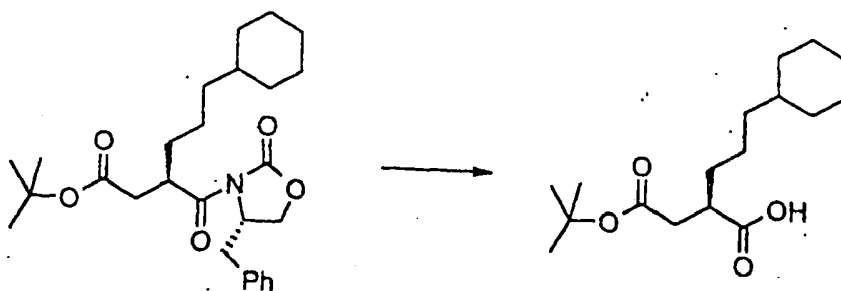
Roztok (4S)-4-benzyl-3-(5-cyklohexylpentanoyl)-1,3-oxazolidin-2-onu (70,0 g, 204 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (650 ml) sa ochladí na -70°C a po kvapkách počas 45 minút zmieša s

hexametyldisilazidom sodným (1M v tetrahydrofuráne, 224 ml, 224 mmol). Zmes sa mieša ďalších 45 minút a potom zmieša s terc-butylbrómacetátom (31,6 ml, 214 mmol). Získaná zmes sa 30 minút mieša pri -70°C , potom zahreje na -30°C , rozloží vodným roztokom chloridu amónneho (20%, hmotn./objem, 400 ml), zahreje na teplotu miestnosti a extrahuje etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným a pri zníženom tlaku sa odstráni rozpúšťadlo. Pevný zvyšok sa prekryštalizuje z hexánu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (71,4 g).

MS: 458 (MH^+)

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7,41-7,13 (5H, m), 4,66 (1H, m), 4,23-4,03 (3H, m), 3,35 (1H, dd, $J=16$, 4Hz), 2,95-2,68 (3H, m), 2,47 (1H, m), 1,80-1,07 (24H, m), 0,85 (2H, m).

2-[2-(terc-Butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánová kyselina

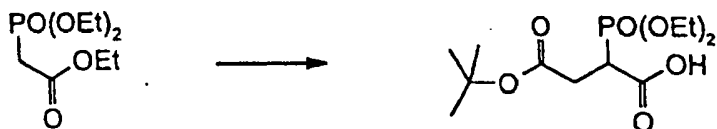


Roztok terc-butyl-3-[[[(4S)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]karbonyl]-6-cyklohexylhexanoátu (64,0 g, 139,9 mmol) v zmesi tetrahydrofuránu a vody (3:1, 800 ml) sa ochladí na 5°C a potom postupne zmieša s peroxidom vodíka (30% hmotn./objem, 87 ml, 769 mmol) a hydrátom hydroxidu lítneho (10,0 g, 238 mmol). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša a potom rozloží prikvapkaním vodného roztoku tiosíranu sodného (500 ml), pričom sa teplota udržiava pod 20°C . Výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom (etylacetátový extrakt sa odloží). Vodná fáza sa pevnou kyselinou citrónovou

okyslí na pH 2 a extrahuje etylacetátom. Spojené organické fázy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným a pri zníženom tlaku sa odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití elučného gradientu hexán : etylacetát (2 : 1) - postupne až hexán : etylacetát (1 : 1). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (40,7 g).

Spôsob C

terc-Butylester 3-(dietoxyfosforyl)jantárovej kyseliny



Trietylfosfonoacetát (102 g, 0,45 mol) sa pri 0°C pod atmosférou dusíka počas 11 minút prikvapká k miešanému roztoku terc-butoxidu draselného (60 g, 0,54 mol) v tetrahydrofuráne. Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša pri 0°C a potom sa k nej pridá dichlórmetán (300 ml). Reakčná zmes sa zahreje na 25 až 30°C, pri tejto teplote 1 hodinu mieša a pri 0°C pod atmosférou dusíka počas 33 minút prikvapká k roztoku terc-butylbromacetátu (96 g, 0,49 mol) v tetrahydrofuráne (500 ml). Získaná zmes sa 2 hodiny mieša pri 0 až 5°C, potom sa k nej pridá roztok kyseliny citrónovej (174 g, 0,91 mol) v demineralizovanej vode (250 ml). Vzniknutá zmes sa skoncentruje pri zníženom tlaku, čím sa odstráni väčšina tetrahydrofuránu a k zvyšku sa pridá toluén (750 ml). Organická fáza sa oddelí, premyje vodným roztokom chloridu sodného (2 x 150 ml) a skoncentruje pri zníženom tlaku. Olejovitý bezfarebný zvyšok sa vyberie do etanolu a k etanolickému roztoku sa počas 15 minút prikvapká roztok hydroxidu draselného (36,6 g, 0,64 mol) v demineralizovanej vode

(150 ml). Výsledná zmes sa 4 hodiny mieša pri 0°C, potom sa k nej pridá roztok kyseliny citrónovej (158 g, 0,82 mol) v demineralizovanej vode (600 ml) a toluén (600 ml). Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa reextrahuje toluénom (600 ml). Spojené organické fázy sa premyjú demineralizovanou vodou (2 x 150 ml) a skoncentrujú pri zníženom tlaku. K bielemu pevnému zvyšku sa pridá toluén (150 ml) a vzniknutá suspenzia sa skoncentruje pri zníženom tlaku. Biely pevný produkt sa prečistí kryštalizáciou z terc-butylmetyléteru (300 ml) a cyklohexánu (600 ml). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (79 mg).

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

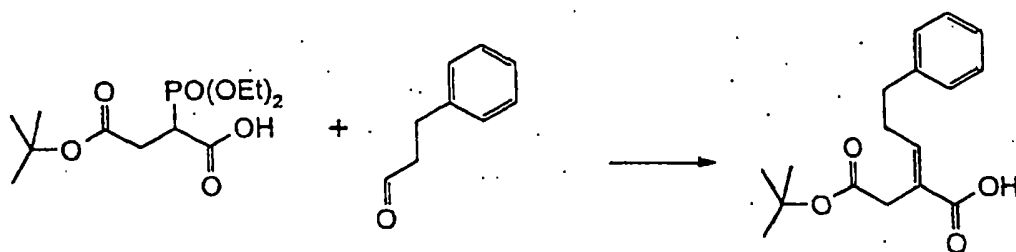
Alternatívna príprava

Trietylfosfonoacetát (12,0 kg, 53,5 mol) sa počas 30 minút pri teplote 0 až 5°C pod atmosférou dusíka pridá k miešanému roztoku terc-butoxidu draselného (7,20 kg, 64,2 mol) v tetrahydrofuráne (118 litrov). Výsledná zmes sa zahreje na 25 až 30°C, pri tejto teplote 1 hodinu mieša a potom počas 45 minút pri 0 až 5°C pod atmosférou dusíka pridá k roztoku terc-butylbromacetátu (11,5 kg, 59,0 mol) v tetrahydrofuráne (28 litrov). Vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 0 až 5°C, potom sa k nej pridá demineralizovaná voda (6,1 litra) a etanol (30 litrov). K získanej zmesi sa počas 2 hodín pri teplote -5 až 0°C pridá roztok hydroxidu draselného (4,2 kg, 75,0 mol) v demineralizovanej vode (84 litrov). Získaná zmes sa pri zníženom tlaku skoncentruje na objem 180 litrov a pridá sa k nej etylacetát (90 litrov). Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa reextrahuje etylacetátom (30 litrov). Spojené organické fázy sa premyjú vodou (30 litrov) a destilujú za atmosferického tlaku pri konštantnom objeme 72 litrov za dopĺňovania cyklohexánom. K

zmesi sa pridá terc-butylmetyléter (18 litrov). Výsledná zmes sa 12 hodín mieša pri teplote okolia a prefiltruje. Zvyšok sa premyje zmesou cyklohexánu (16 litrov) a terc-butylmetyléteru (3,6 litra) a 16 hodín suší za vákua. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (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-(terc-Butoxy)-2-oxoetyl]-5-fenyl-2-penténová kyselina



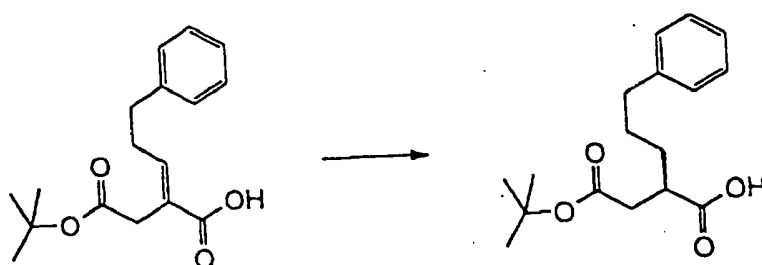
Roztok terc-butylesteru 3-(dietyoxyfosforyl)jantárovej kyseliny (100 g, 0,32 mol) v tetrahydrofuráne (300 ml) sa počas 15 minút pri -10 až -5°C pod atmosférou dusíka prikvapká k miešanému roztoku terc-butoxidu draselného (110 g, 0,98 mol) v tetrahydrofuráne (300 ml). Výsledná zmes sa 15 minút mieša pri -10°C , potom sa k nej počas 15 minút pri -13 až -8°C prikvapká roztok hydrocinamaldehydu (46,8 g, 0,35 mmol) v tetrahydrofuráne (100 ml). Získaná zmes sa 30 minút mieša pri -10°C a pridá sa k nej roztok kyseliny citrónovej (111 g, 0,58 mol) v demineralizovanej vode (500 ml) a etylacetát (500 ml). Hodnota pH zmesi sa vodným roztokom hydroxidu sodného (50%) upraví na 4 a oddelia sa fázy. Vodná fáza sa premyje etylacetátom (500 ml) a spojené organické fázy sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (500 ml), roztokom kyseliny citrónovej (10%, 500 ml) a demineralizovanou vodou (500 ml) a skoncentrujú pri zníženom tlaku. Pevný zvyšok sa 1 hodinu mieša v cyklohexáne (470 ml). Výsledná suspenzia sa prefiltruje. Zvyšok sa premyje

cyklohexánom (2 x 50 ml) a vysuší za vákua. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (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).

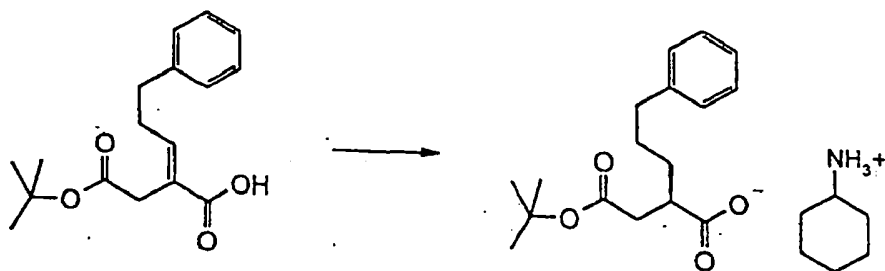
(R)-2-[2-(terc-Butoxy)-2-oxoetyl]-5-fenylpentánová kyselina



Miešaný roztok (E)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-fenyl-2-penténovej kyseliny (100 g, 0,34 mol), cyklohexylamínu (39 ml, 0,34 mol) a [(S)-2,2'-bis(difenylfosfino-1,1'-binaftyl)chlór(p-cymen)ruténiumchloridu (0,64 g, 0,69 mmol) v metanole (1000 ml) sa pod atmosférou vodíka (413,7 kPa) 42 hodín zahrieva na 60°C, potom nechá zahriať na teplotu miestnosti a prefiltruje cez celit. Filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku. Žltý pevný zvyšok sa prečistí prekryštalizovaním z acetónu (850 ml). Získaná pevná látka sa rozdelí medzi etylacetát (1200 ml) a roztok kyseliny citrónovej (10%, 1200 ml). Organická fáza sa oddelí, premyje demineralizovanou vodou (1200 ml) a skoncentruje pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (80 g).

H-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).

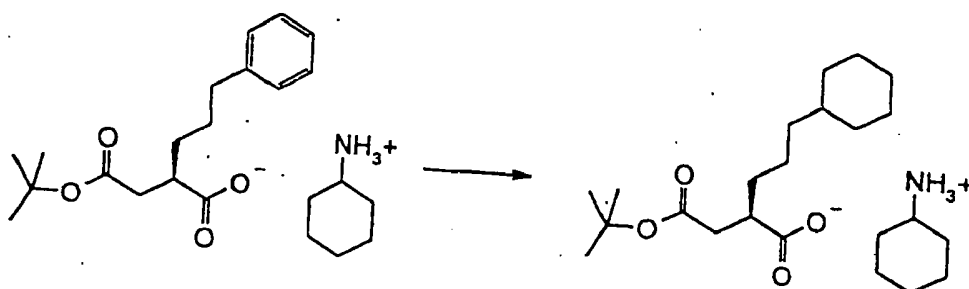
Príprava cyklohexylamínovej soli



Miešaný roztok cyklohexylamínu (266 ml, 2,32 mol), (E)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-fenyl-2-penténovej kyseliny (688 g, 2,37 mol) a [(S)-2,2'-bis(difenylfosfino-1,1'-binaftyl)]chlór(p-cymen)ruténiumchloridu (4,4 g, 4,7 mmol) v metanole (6,9 litra) sa 47 hodín pod atmosférou vodíka (413,7 kPa) zahrieva na 60°C, potom nechá schladnúť na teplotu miestnosti (enantiomérny nadbytok 88 %) a prefiltruje cez celit. Rozpúšťadlo sa odstráni destiláciou za atmosferického tlaku za doplňovania acetónu do konštantného objemu 4,2 litra. Výsledná suspenzia sa ochladí na teplotu miestnosti, 4 hodiny mieša a prefiltruje. Zvyšok sa premyje acetónom (2 x 1 liter) a 16 hodín suší za vákua pri 45°C. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (590 g, 64 %, enantiomérny nadbytok 98,9 %).

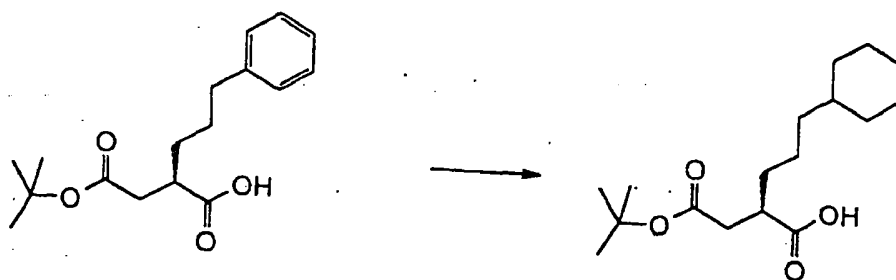
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,23-7,09 (5H, m), 3,05-2,98 (1H, m), 2,64-2,56 (3H, m), 2,53 (1H, dd, J 15,2, 7,2Hz), 2,23 (1H, dd, J 15,2, 7,2Hz), 2,00-1,97, (2H, m), 1,85-1,81 (2H, m), 1,72-1,20 (10 H, m), 1,40 (9H, s).

Cyklohexylamínová soľ (R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánovej kyseliny



Cyklohexylamínová soľ (R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-fenylpentánovej kyseliny (691 g, 1,77 mol) a etylacetát (7,0 litra) sa pridajú k vodnému roztoku kyseliny citrónovej (10%, 6,3 litra). Organická fáza sa oddelí, premyje vodou (7,0 litra) a skoncentruje pri zníženom tlaku na žltý olej. Roztok tohto oleja a 5% ródia na uhlíku (51,6 g) v metanole (7,0 litra) sa 48 hodín mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou vodíka (1,03 MPa) a potom prefiltruje cez celit. K filtrátu sa pridá cyklohexylamín (202 ml, 1,77 mol). Metanolickej roztok sa destiluje za atmosferického tlaku za dopĺňovania metyletylketónu do objemu 5,5 litra. Získaná zmes sa ochladí na teplotu okolia, 48 hodín mieša a prefiltruje. Zvyšok sa premyje metyletylketónom (2 x 500 ml) a 4 hodiny suší za vákua pri 45°C. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (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, 7,2Hz), 2,23 (1H, dd, J 15,2, 7,2Hz), 2,02-1,97 (2H, m), 1,77-1,15 (21 H, m), 1,43 (9H, s), 0,93-0,82 (2H, m).

(R)-2-[2-(terc-Butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánová kyselina

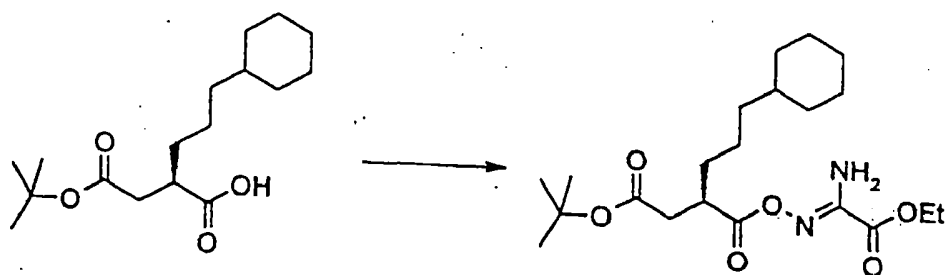


Roztok (R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-fenylpentánovej kyseliny (2,2 g, 7,5 mmol) a 5% ródia na uhlíku (0,22 g) v metanole (220 ml) sa 24 hodín mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou vodíka (1,03 MPa) a prefiltruje cez celit. Filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (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).

Preparatívny postup 2

terc-Butyl-(3R)-3-[[[(Z)-1-amino-2-etoxy-2-oxo-etyliden]amino}oxy)karbonyl]-6-cyklohexylhexanoát



Roztok (2R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (7,53 g, 25,2 mmol) v 1,4-dioxáne (175 ml) sa zmieša s hydrátom 1-hydroxybenzotriazolu (3,75 g, 27,8 mmol). Vzniknutá zmes sa ochladí na 0°C a pridá sa k nej N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (5,47 g, 26,5 mmol). Výsledná zmes sa 3 hodiny mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, potom prefiltruje a filtrát sa premyje 1,4-dioxánom (2 x 50 ml). Filtrát sa zmieša s uhličitanom sodným (4,01 g, 37,8 mmol) a etyl-2-amino-2-(hydroxyimino)acetátom (J. Org. Chem., 23, 1958, 1794) (3,33 g, 25,2 mmol). Získaná zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Vrstvy sa oddelia a vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití elučného gradientu etylacetát :

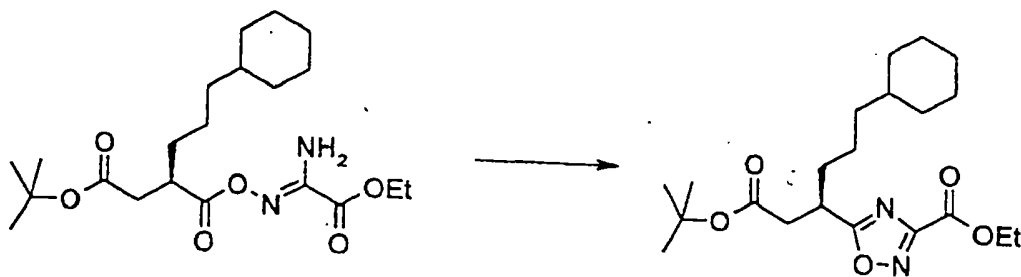
pentán (30 : 70) - postupne až etylacetát : pentán (50 : 50). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (6,50 g).

MS: 413 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 3

Etyl-5-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl)-
-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylát



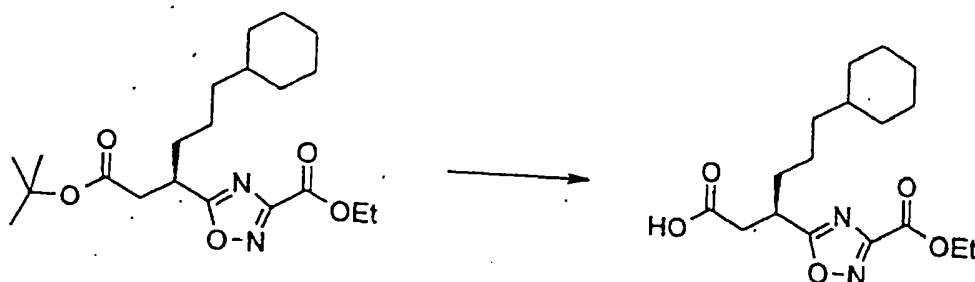
Roztok terc-butyl-(3R)-3-[[[(Z)-1-amino-2-etoxy-2-oxoetyliden]amino]oxy)karbonyl]-6-cyklohexylhexanoátu (z preparatívneho postupu 2) (21,0 g, 50,82 mmol) v xyléne (400 ml) sa 17 hodín zahrieva na 130°C a potom nechá schladnúť na teplotu miestnosti. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití elučného gradientu etylacetát : pentán (5 : 95) - postupne až etylacetát : pentán (20 : 80). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (20,0 g).

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

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 4

(3R)-6-Cyklohexyl-3-[3-(etoxykarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánová kyselina



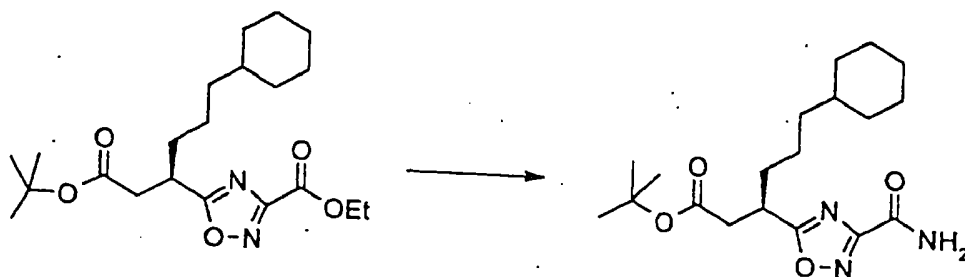
Roztok etyl-5-[(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (820 mg, 2,08 mmol) v dichlórmétáne (10 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s trifluóroctovou kyselinou (5 ml). Zmes sa 2,5 hodiny mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí s toluénom (2x) a potom rozpustí v etylacetáte. Etylacetátový roztok sa premyje postupne vodným roztokom hydrogencitránu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (740 mg).

MS: 339 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,49 (2H, q J=7Hz), 3,57 (1H, m), 3,05 (1H, dd J=17, 8Hz), 2,81 (1H, dd J=17, 4Hz), 1,92-1,55 (7H, m), 1,45 (3H, t J=7Hz), 1,35-1,02 (8H, m), 0,84 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 5

terc-Butyl-(3R)-3-[3-(aminokarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-fenylhexanoát



Roztok etyl-5-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (400 mg, 1,01 mmol) v etanole nasýtenom plynným amoniakom (20 ml) sa mieša pri teplote miestnosti počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití elučného gradientu hexán : etylacetát (90:10) - postupne až hexán : etylacetát (60:40). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (260 mg).

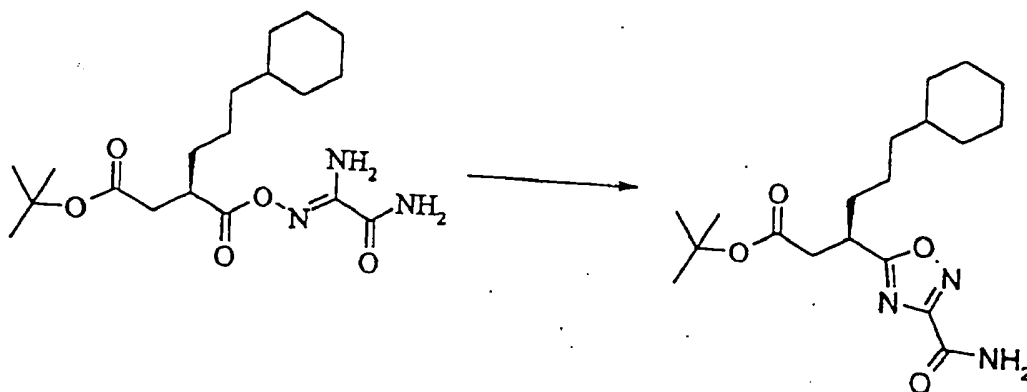
Teplota topenia: 77 až 79°C.

MS: 366 (MH⁺), 383 (MNa⁺)

Analýza: zistené C, 62,42; H, 8,59; N, 11,48%; C₁₉H₃₁N₃O₄ vyrátané C, 62,44; H, 8,55; N, 11,50%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,80 (1H, br s), 5,90 (1H, br s), 3,53 (1H, m), 2,87 (1H, dd, J=17, 9Hz), 2,66 (1H, dd, J=17, 5Hz), 1,90-1,50 (7H, m), 1,46-1,02 (17H, m), 0,83 (2H, m).

Alternatívny spôsob prípravy terc-butyl-(3R)-3-[3-(aminokarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-cyklohexylhexanoátu

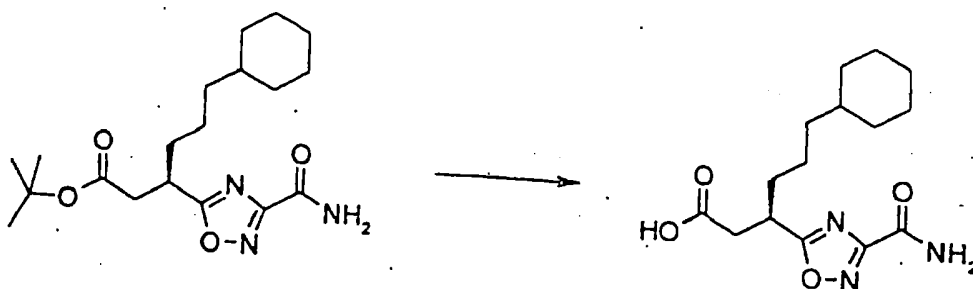


terc-Butyl-(3R)-3-[[[(Z)-1,2-diamino-2-oxoethyliden]amino]-oxy)karbonyl]-6-cyklohexylhexanoát (z preparatívneho postupu 101) (4,10 g, 10,7 mmol) sa v xylénoch (25 ml) 48 hodín zahrieva k spätnému toku. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití izokratického systému n-hexán : etylacetát (75 : 25). Získaný žltý olej sa nechá vykryštalizovať z cyklohexánu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 6

(3R)-3-[3-(Aminokarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-cyklohexylhexánová kyselina



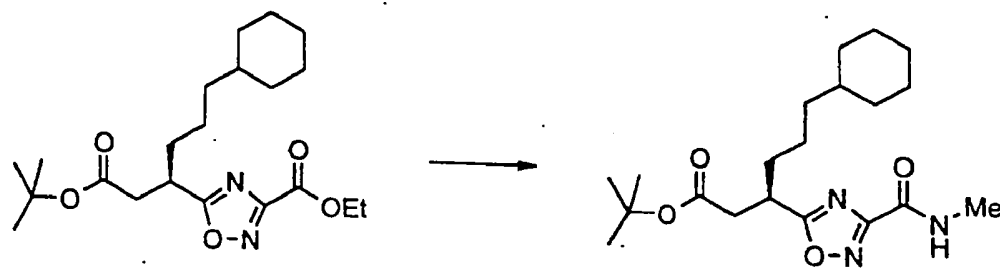
Roztok terc-butyl-(3R)-3-[3-(aminokarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-fenylhexanoátu (z preparatívneho postupu 5) (250 mg, 0,68 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s trifluóroctovou kyselinou (5 ml). Zmes sa mieša počas 2 hodín, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí s toluénom (2x) a potom s hexánom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (204 mg).
Teplota topenia: 172 až 174°C .

Analýza: zistené C, 58,03; H, 7,48; N, 13,38%; $C_{15}H_{23}N_3O_4$ vyrátané C, 58,24; H, 7,49; N, 13,19%.

1H -NMR (CD_3OD) δ : 3,55 (1H, m), 2,93 (1H, dd, $J=17$, 9Hz), 2,80 (1H, dd, $J=17$, 4Hz), 1,84-1,59 (7H, m), 1,40-1,08 (8H, m), 0,86 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 7

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(metylamino) karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoát



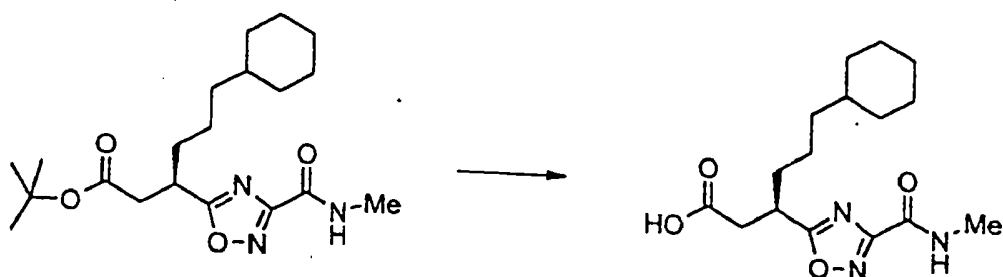
Roztok etyl-5-{1R}-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl]-4-cyklohexylbutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (4,70 g, 11,9 mmol) v etanole (80 ml) sa zmieša s metylamínom (33% hmotn./objem, v etanole, 12,0 ml, 96,0 mmol) a vzniknutý roztok sa mieša pri teplote miestnosti počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití elučného gradientu dichlórmetán : etylacetát (9:1) - postupne až dichlórmetán : etylacetát (8:2). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja, ktorý počas státia vykryštalizuje (4,23 g).

MS: 380 (MH^+)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 6,97 (1H, br m), 3,48 (1H, m), 3,04 (3H, d), 2,84 (1H, dd, $J=17$, 9Hz), 2,66 (1H, dd, $J=17$, 4Hz), 1,84-1,55 (7H, m), 1,39 (9H, s), 1,33-1,02 (8H, m), 0,83 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 8

(3R)-6-Cyklohexyl-3-3-[(metylamino)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(metylamino)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoátu (z preparatívneho postupu 7, 380 mg, 1,00 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (5 ml). Vzniknutá zmes sa 3,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí s toluénom (2x). Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a postupne premyje nasýteným vodným roztokom citranu sodného a potom vodným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z hexánu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (310 mg).

Teplota topenia: 83 až 86°C.

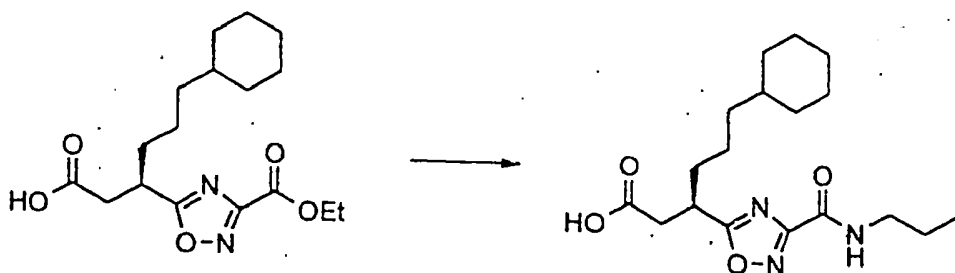
MS: 341 (MNH₄⁺)

Analýza: zistené C, 59,24; H, 7,75; N, 12,77%; C₁₆H₂₅N₃O₄ vyrátané C, 59,43; H, 7,79; N, 12,79%.

¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 6,94 (1H, brm), 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 9

(3R)-6-Cyklohexyl-3-{3-[(propylamino)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánová kyselina



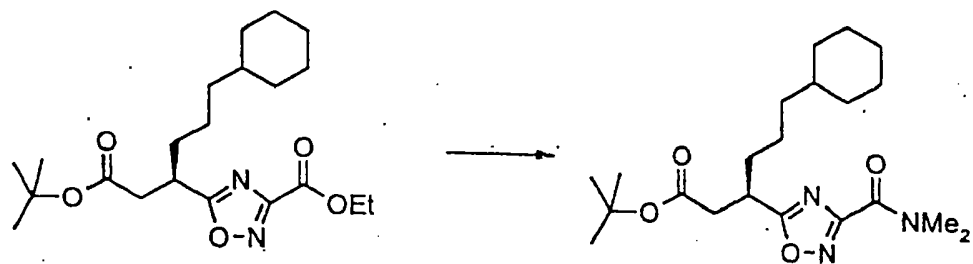
Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(etoxykarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 4) (107 mg, 0,31 mmol) v toluéne (2 ml) sa zmieša s n-propylamínom (250 μ l, 3,10 mmol). Výsledná zmes sa v uzatvorenej nádobe 2 hodiny zahrieva na 125°C, potom ochladí na teplotu miestnosti a zriedi etylacetátom. Etylacetátová zmes sa premyje postupne vodným roztokom kyseliny citrónovej (5% hmotn./objem), vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití elučného gradientu dichlórmetán : etylacetát (80:20) - postupne až dichlórmetán : etylacetát (60:40) a potom dichlórmetán : metanol (90:10) Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (76 mg).

MS: 352 (MH^+)

1 H-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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 0

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(dimetylamino)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoát



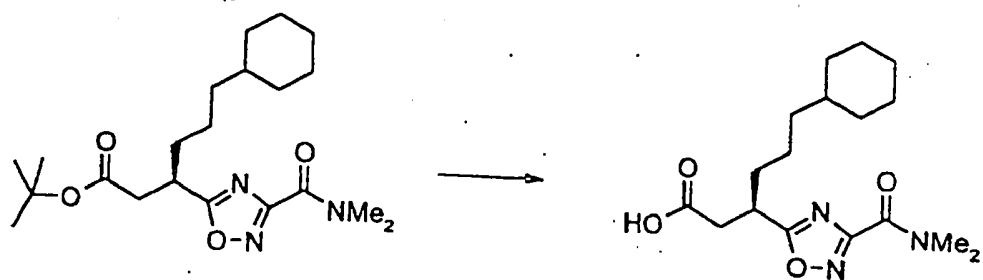
Roztok etyl-5-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl]-4-cyklohexylbutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (1,00 g, 2,53 mmol) v etanole (8 ml) sa ochladí na 0°C a po kvapkách zmieša s dimetylamiénom (5,6M v etanole, 4,50 ml, 25,3 mmol). Vzniknutý roztok sa 17 hodín mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmetánu a etylacetátu v pomere 4 : 1 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1.1

(3R)-6-Cyklohexyl-3-{3-[(dimetylamiño) karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(dimetylamiño) karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoátu (z preparatívneho

postupu 10) (2,35 g, 5,97 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (2 ml). Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí z dichlórmetánu. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 98 : 2 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (1,27 g).

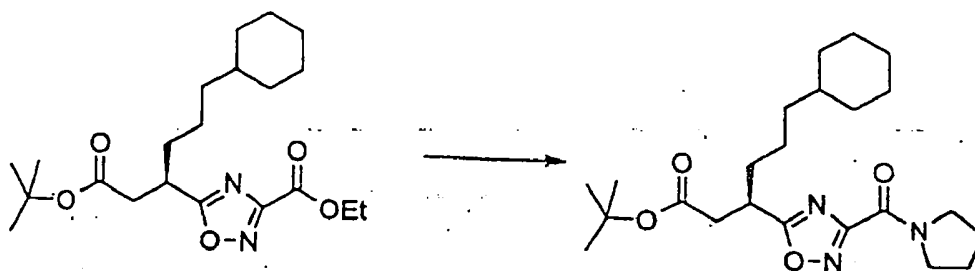
MS: 360 (MNa^+), 355 (MNH_4^+)

Analýza: zistené C, 60,63; H, 8,16; N, 12,30%; $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ vyrátané C, 60,51; H, 8,07; N, 12,45%.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

Preparatívny postup 12

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(1-pyrolidinylkarbonyl)-
-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát



Roztok etyl-5-((1R)-1-((2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-4-cyklohexylbutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (300 mg, 0,76 mmol) v etanole (4 ml) sa po kvapkách zmieša s pyrolidínom (0,63 ml, 7,60 mmol). Výsledný roztok sa 9 hodín zahrieva na 60°C. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmetánu a etylacetátu v pomere 4 : 1 ako elučného

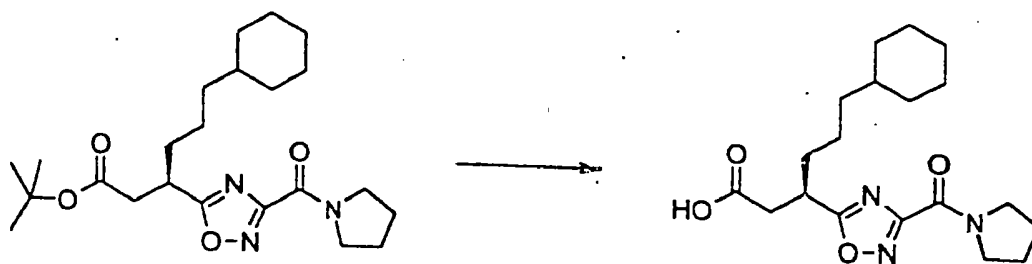
činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetlo-žltého oleja (360 mg).

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

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3,71 (4H, m), 3,50 (1H, m), 2,86 (1H, dd, $J=16$, 8Hz), 2,64 (1H, dd, $J=16$, 3Hz), 1,96 (4H, m), 1,74-1,55 (7H, m), 1,38 (9H, s), 1,33-1,04 (8H, m), 0,82 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 3

(3R)-6-Cyklohexyl-3-[3-(1-pyrolidinylnkarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánová kyselina



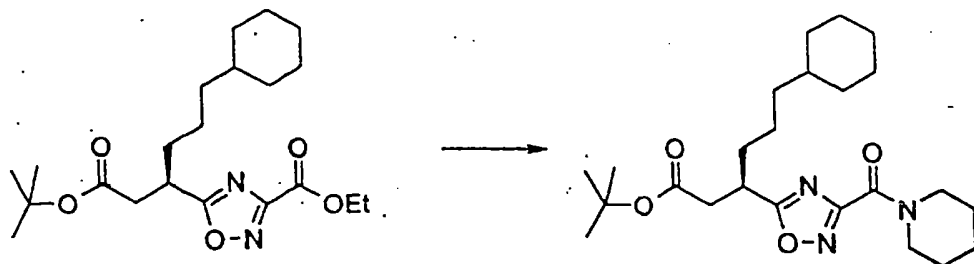
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(1-pyrolidinylnkarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoátu (z preparatívneho postupu 12) (356 mg, 0,85 mmol) v dichlórmetáne (4 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (1 ml). Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (288 mg).

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

^1H -NMR (CD_3OD) δ : 3,83-3,45 (5H, m), 2,94 (1H, dd, $J=16$, 8Hz), 2,81 (1H, dd, $J=16$, 4Hz), 1,98 (4H, m), 1,87-1,54 (7H, m), 1,44-1,06 (8H, m), 0,88 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 4

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(1-piperidinylnkarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát



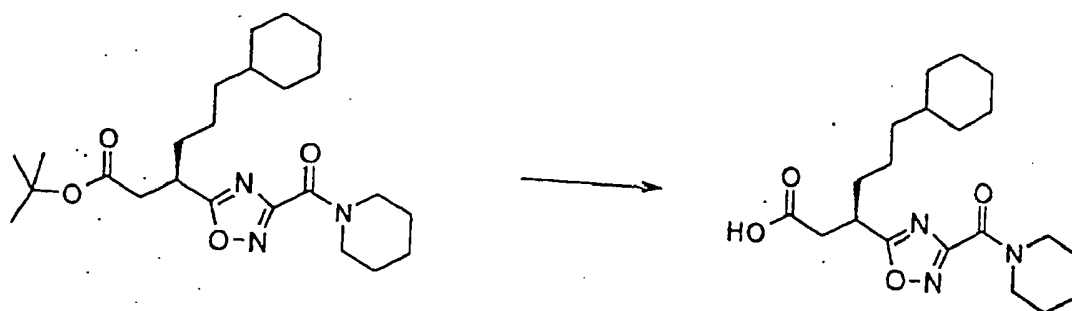
Roztok etyl-5-(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl]-4-cyklohexylbutyl-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (300 mg, 0,76 mmol) v etanole (4 ml) sa po kvapkách zmieša s piperidínom (0,75 ml, 7,60 mmol). Výsledná zmes sa 9 hodín pod atmosférou dusíka zahrieva na 60°C, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmetánu a etylacetátu v pomere 80:20 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetložltého oleja (334 mg).

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

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3,72 (2H, m), 3,48 (3H, m); 2,84 (1H, dd, $J=14$, 8Hz), 2,65 (1H, dd, $J=14$, 4Hz), 1,86-1,53 (13H, m), 1,39 (9H, s), 1,33-1,05 (8H, m), 0,82 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 5

(3R)-6-Cyklohexyl-3-[3-(1-piperidinylnkarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(1-piperidinylnkarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoátu (z preparatívneho postupu 14) (334 mg, 0,77 mmol) v dichlórmétáne (4 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (1 ml). Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme béžovej pevnej látky (266 mg).

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

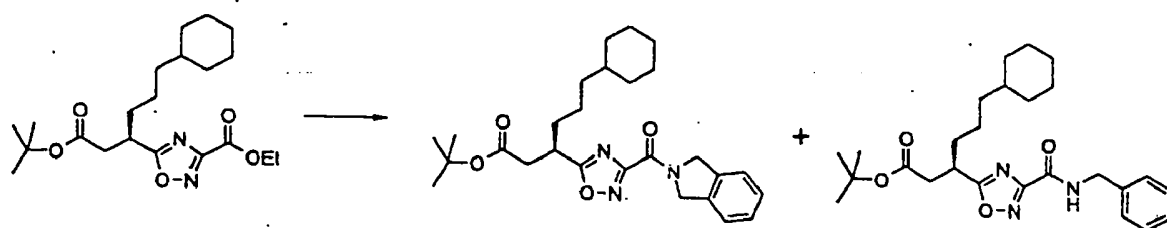
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 6 a

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(1,3-dihydro-2H-izoeindol-2-ylkarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 6 b

terc-Butyl-(3R)-3-{3-[(benzylamino)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-cyklohexylhexanoát



Roztok etyl-5-[(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (300 mg, 0,76 mmol) v etanole (4 ml) sa zmieša s hydrochloridom izoindolínu (0,59 g, 3,80 mmol) (ktorý tiež obsahuje benzylamín) a trietylaminom (0,74 ml, 5,32 mmol). Výsledná zmes sa 16 hodín pod atmosférou dusíka zahrieva na 60°C. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmetánu a etylacetátu v pomere 90 : 10 ako elučného činidla. Zvyšok sa ďalej prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : etylacetát 99 : 1. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise 16a (91 mg).

MS: 468 (MH^+), 485 (MNH_4^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,33 (4H, m), 5,19 (2H, s), 5,04 (2H, s), 3,56 (1H, m), 2,92 (1H, dd, $J=15$, 7Hz), 2,71 (1H, dd, $J=15$, 3Hz), 1,90-1,58 (7H, m), 1,41 (9H, s), 1,38-1,05 (8H, m), 0,83 (2H, m).

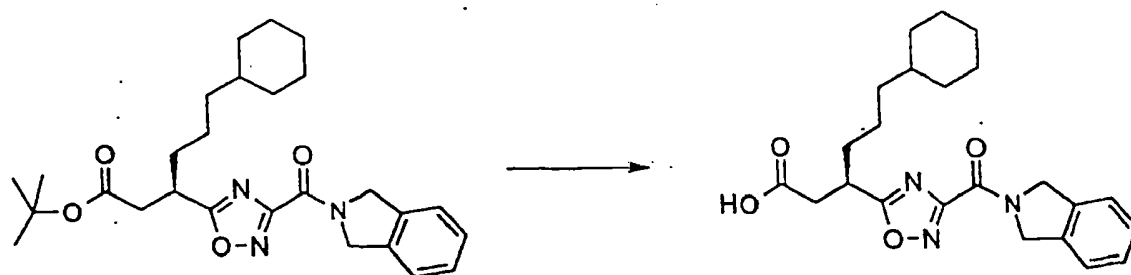
Ďalšou elúciou zmesi dichlórmetánu a etylacetátu 95 : 5 sa získa zlúčenina 16b (173 mg).

MS: 473 (MNH_4^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,41-7,17 (5H, m), 4,66 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 3,50 (1H, m), 2,84 (1H, dd, $J=15$, 8Hz), 2,65 (1H, dd, $J=15$, 3Hz), 1,83-1,57 (7H, m), 1,39 (9H, s), 1,34-1,04 (8H, m), 0,83 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 7

(3R)-6-Cyklohexyl-3-[3-(1,3-dihydro-2H-izoindol-2-ylkarbonyl)-
-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánová kyselina



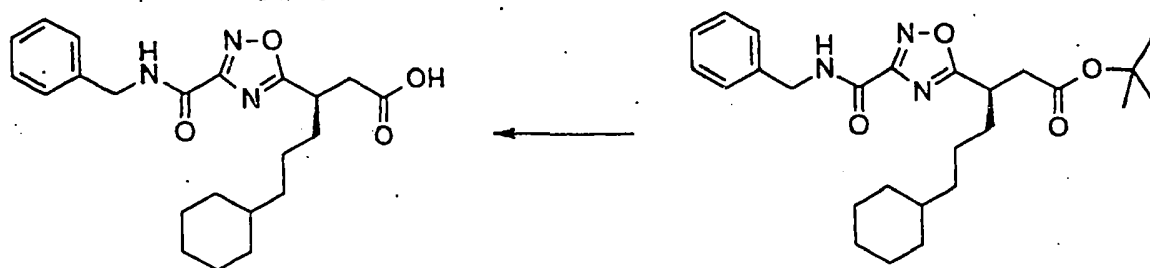
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(1,3-dihydro-2H-izoindol-2-ylkarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoátu (z preparatívneho postupu 16a) (91 mg, 0,19 mmol) v dichlórmétáne (4 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (1 ml). Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme béžovej pevnej látky (82 mg).

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

$^1\text{H-NMR}$ (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, $J=17$, 9Hz), 2,84 (1H, dd, $J=17$, 5Hz), 2,94-2,77 (7H, m), 1,47-1,06 (8H, m), 0,90 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 8

(3R)-3-{3-[(Benzylamino)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-cyklohexylhexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-3-{3-[(benzylamino)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-cyklohexylhexanoátu (z preparatívneho postupu 16b) (173 mg, 0,38 mmol) v dichlórmétáne (4 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (1 ml). Vzniknutá zmes sa 17 hodín

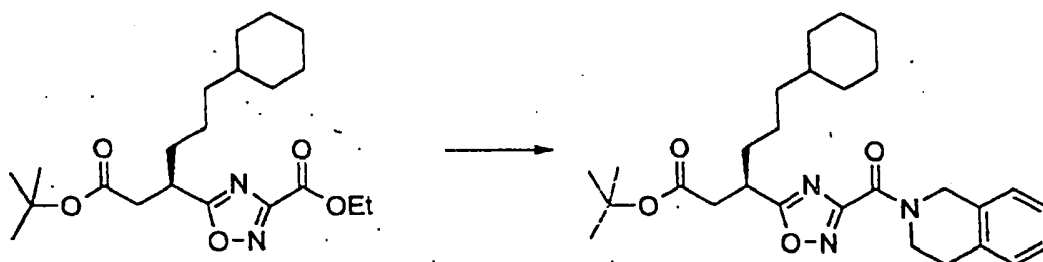
mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme béžovej pevnej látky (155 mg).

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, $J=16$, 8Hz), 2,80 (1H, dd, $J=16$, 3Hz), 1,83-1,67 (7H, m), 1,40-1,06 (8H, m), 0,86 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 9

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-3-[3,4-dihydro-2(1H)-
-izochinolinylnylkarbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoát



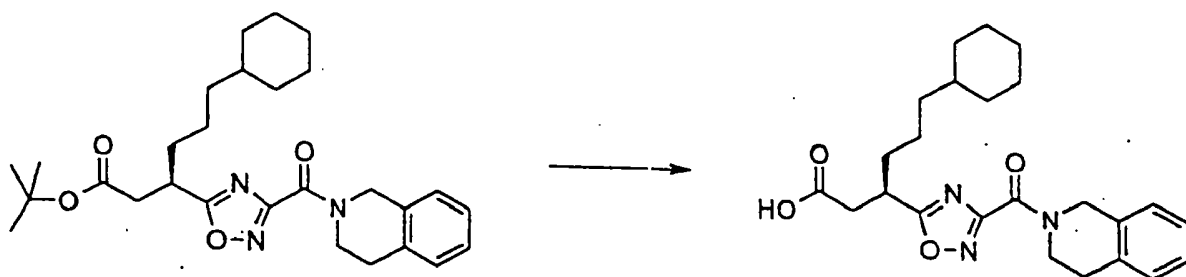
Roztok etyl-5-{1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl}-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (300 mg, 0,76 mmol) v etanole (4 ml) sa zmieša s 1,2,3,4-tetrahydroizochinolínom (0,95 ml, 7,60 mmol). Výsledná zmes sa 9 hodín pod atmosférou dusíka zahrieva na 60°C, potom ochladí a pri zníženom tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmetánu a etylacetátu v pomere 80 : 20 ako elučného činidla. Zvyšok sa ďalej prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etylacetát (90 : 10) - postupne až pentán : etylacetát (70 : 30). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (343 mg).

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (zmes rotamérov) 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, $J=15$, 3Hz), 1,87–1,58 (7H, m), 1,40 (9H, s), 1,36–1,08 (8H, m), 0,83 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 2 0

(3R)-6-Cyklohexyl-3-(3-[3,4-dihydro-2(1H)-izochinolinylnyl-karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánová kyselina



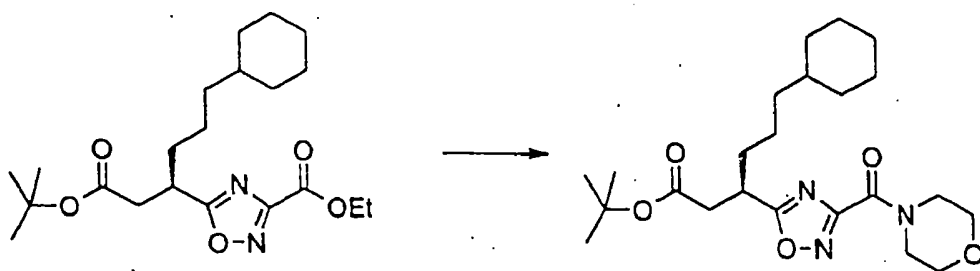
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[3,4-dihydro-2(1H)-izochinolinylnylkarbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoátu (z preparatívneho postupu 19) (343 mg, 0,71 mmol) v dichlórmetáne (4 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (1 ml). Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (281 mg).

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

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : (zmes rotamérov) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 2 1

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(4-morfolinylkarbonyl)-1,2,4-
-oxadiazol-5-yl]hexanoát



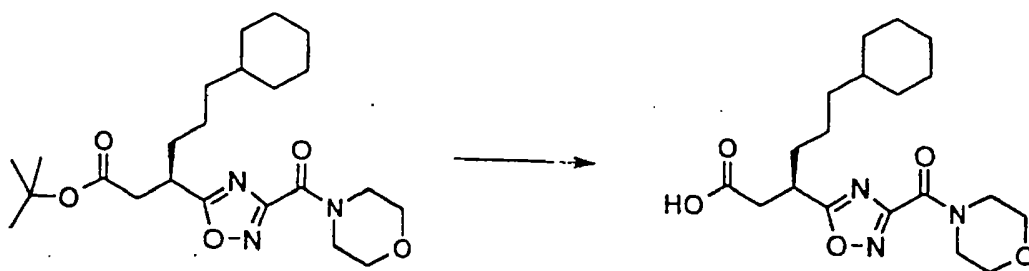
Roztok etyl-5-[(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (300 mg, 0,76 mmol) v etanole (4 ml) sa ochladí na 0°C a potom zmieša s morfolínom (0,066 ml, 7,60 mmol). Výsledná zmes sa zahreje na teplotu miestnosti, 17 hodín mieša pod atmosférou dusíka a pridá sa k nej ďalší morfolín (0,53 ml, 6,08 mmol). Získaná zmes sa 8 hodín zahrieva na 60°C a ochladí. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmétanu a etylacetátu v pomere 80 : 20 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (269 mg).

MS: 436 (MH⁺), 453 (MNH₄⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,80 (4H, m), 3,67 (4H, m), 3,49 (1H, m), 2,84 (2H, dd, J=14, 8Hz), 2,65 (1H, dd, J=14, 3Hz), 1,84-1,57 (7H, m), 1,39 (9H, s), 1,33-1,06 (8H, m), 0,81 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 2 2

(3R)-6-Cyklohexyl-3-[3-(4-morfolinylkarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánová kyselina



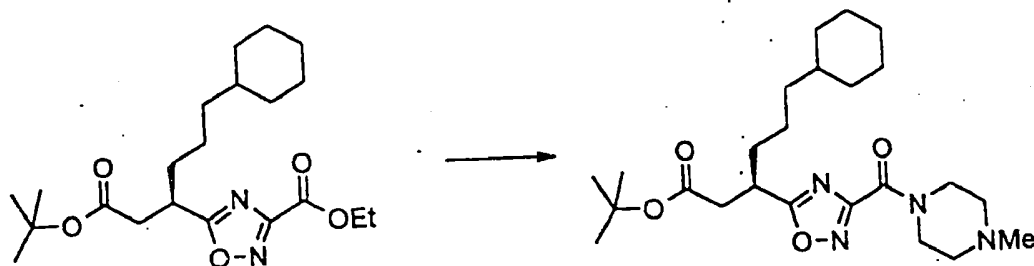
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(4-morfolinylkarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoátu (z preparatívneho postupu 21) (269 mg, 0,62 mmol) v dichlórmétáne (4 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (1 ml). Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (219 mg).

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

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3,80 (4H, m), 3,68 (4H, m), 3,54 (1H, m), 3,00 (1H, dd, $J=14$, 8Hz), 2,78 (1H, dd, $J=14$, 3Hz), 1,88-1,57 (7H, m), 1,40-1,04 (8H, m), 0,85 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 2 3

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[(4-metyl-1-piperaziny)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát



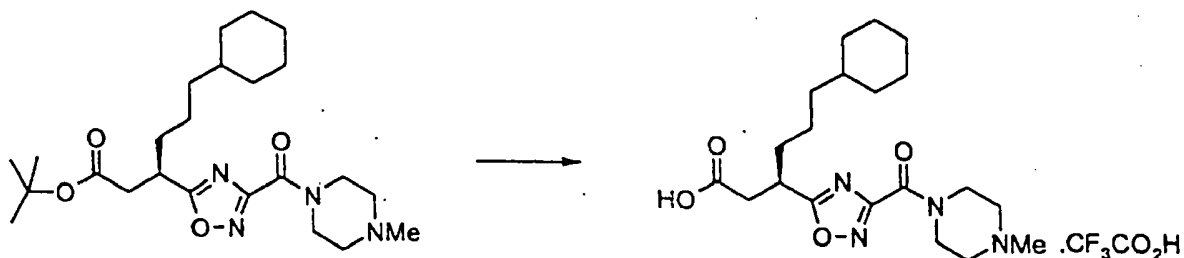
Roztok etyl-5-[(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (300 mg, 0,76 mmol) v etanole (4 ml) sa zmieša s 1-metylpiperazínom (0,84 ml, 7,60 mmol). Výsledná zmes sa 16

hodín pod atmosférou dusíka zahrieva na 60°C, ochladí a pri zníženom tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stípcovou chromatografiou pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol (98 : 2) - postupne až dichlórmetán : metanol (95 : 5). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 2 4

Trifluóracetát (3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(4-metyl-1-piperaziny)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánovej kyseliny



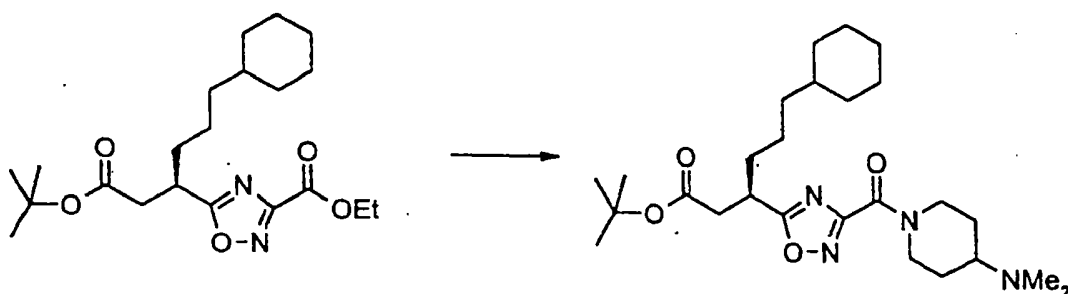
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(4-metyl-1-piperaziny)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoátu (z preparatívneho postupu 23) (312 mg, 0,70 mmol) v dichlórmetáne (4 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (1 ml). Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej peny (320 mg).

MS: 393 (MH⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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).

Preparatívny postup 25

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[4-(dimetylamino)-1-piperidiny]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát



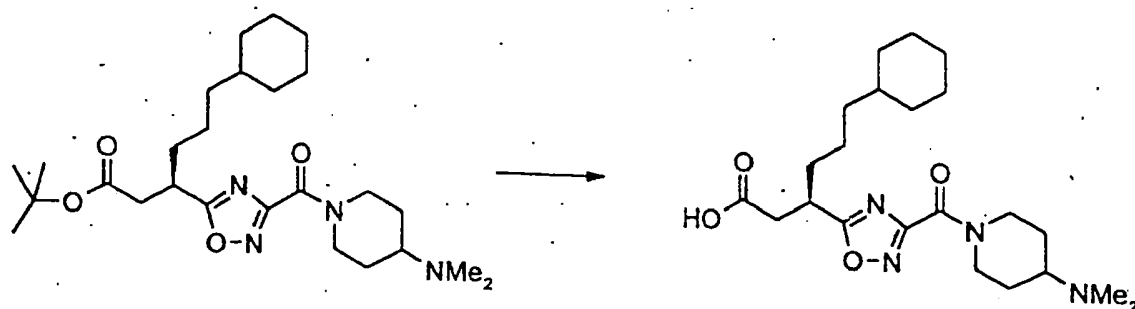
Roztok etyl-5-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (800 mg, 2,03 mmol) v etanole (10 ml) sa zmieša s N,N-dimetyl-N-(4-piperidiny]amínom (1,23 g, 9,61 mmol). Výsledná zmes sa 3 hodiny pod atmosférou dusíka zahrieva k spätnému toku. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa premyjú postupne vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití zmesi dichlórmétanu a metanolu v pomere 90 : 10 ako elučného činidla. Výsledný zvyšok sa ďalej prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmétanu, metanolu a 0,88 amoniaku v pomere 90 : 10 : 0,5 ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme a žltého oleja (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 2 6

Trifluóracetát (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-{[4-(dimetylamino)-1-piperidiny]karbonyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánovej kyseliny



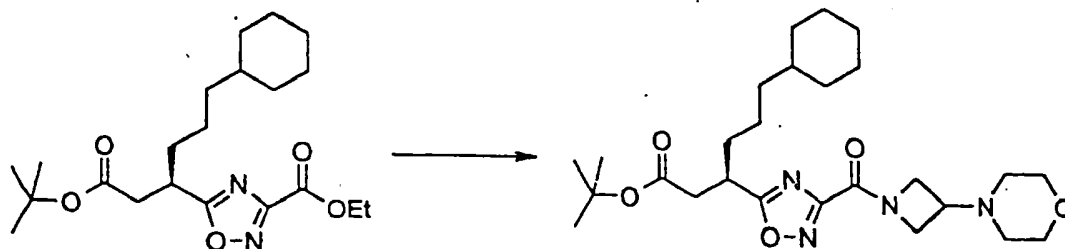
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[4-(dimetylamino)-1-piperidiny]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoátu (z preparatívneho postupu 25) (652 mg, 1,37 mmol) v dichlórmetáne (15 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s trifluóroctovou kyselinou (5 ml). Výsledná zmes sa 2 hodiny mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : 0,88 amoniak (90:10:1) - postupne až dichlórmetán : metanol : 0,88 amoniak (70:30:2). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 2 7

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-([3-(4-morfolinyl)-1-azetidiny]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát



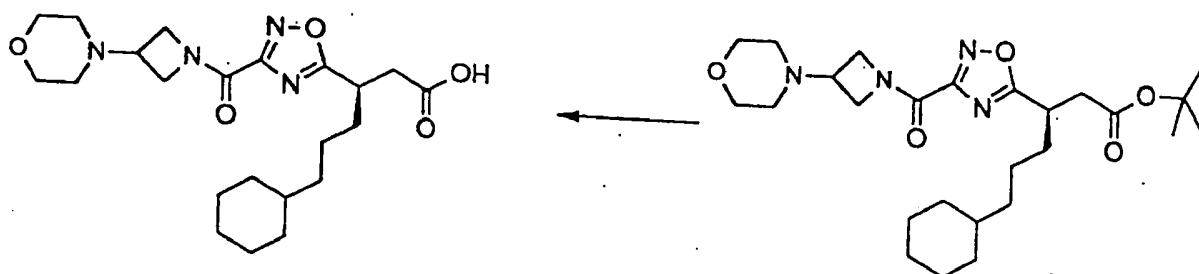
Roztok etyl-5-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl]-4-cyklohexylbutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (1,00 g, 2,54 mmol) v etanole (10 ml) sa zmieša s hydrochloridom 4-(3-azetidiny)morfolínu (2,72 g, 12,6 mmol) a trietylaminom (2,56 g, 25 mmol). Výsledná zmes sa pod atmosférou dusíka zahrieva k spätnému toku počas 24 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa premyjú postupne vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol (97:3) - postupne až dichlórmetán : metanol (95:5). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (1,32 g).

MS: 491 (MH⁺), 508 (MNH₄⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 2 8

Trifluóracetát (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-([3-(4-morfolinyl)-1-azetidiny]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánovej kyseliny



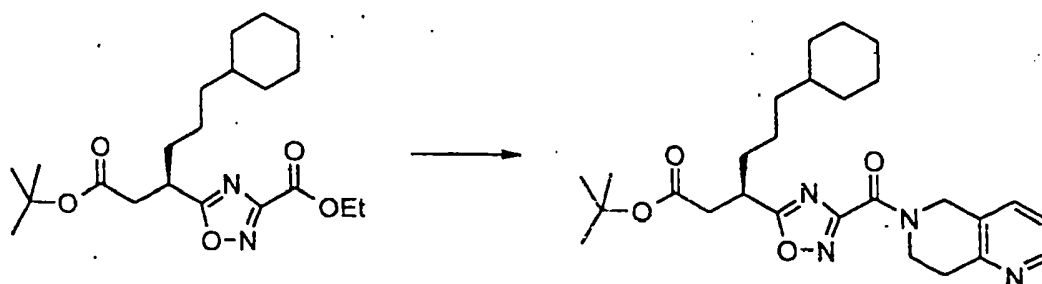
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-([3-(4-morfolinyl)-1-azetidiny]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoátu (z preparatívneho postupu 27) (1,32 g, 2,70 mmol) v dichlórmetáne (15 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s trifluóroctovou kyselinou (5 ml). Vzniknutá zmes sa mieša počas 3 hodín, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu (3x) a potom dichlórmetánu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej peny (1,31 g).

MS: 435 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 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, $J=13$, 8Hz), 2,82 (1H, dd, $J=13$, 3Hz), 1,83–1,59 (7H, m), 1,39–1,09 (8H, m), 0,86 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 2 9

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-3-[7,8-dihydro[1,6]naftyridin-
-6(5H)-ylkarbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoát



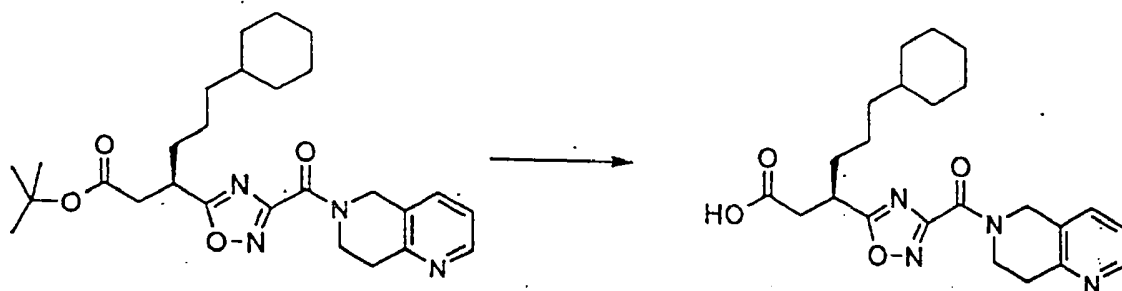
Roztok etyl-5-{(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl}-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (300 mg, 0,76 mmol) v etanole (4 ml) sa zmieša s dihydrochloridom 5,6,7,8-tetrahydro[1,6]naftyridínu (Chem. Farm. Bull.; 32; 7; 1984; 2522-2529) (0,79 g, 3,80 mmol) a trietylaminom (1,27 ml, 9,13 mmol). Získaná zmes sa zahrieva na 60°C pod atmosférou dusíka počas 16 hodín, ochladí a pri zníženom tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : etylacetát (90 : 10) - postupne až dichlórmetán : etylacetát (50 : 50). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (281 mg).

MS: 483 (MH⁺), 505 (MNa⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: (zmes rotamérov) 8,44 (1H, d, J=3Hz), 7,48 (0,67H, d, J=6Hz), 7,33 (0,33H, d, J=6Hz), 7,20-7,10 (1H, m), 4,92 (1,34H, s), 4,83 (0,66H, s), 4,13 (0,66H, t, J=5Hz), 3,94 (1,34H, t, J=5Hz), 3,52 (1H, m), 3,13 (2H, m), 2,87 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2,67 (1H, dd, J=14, 3Hz), 1,85-1,56 (7H, m), 1,39 (9H, d), 1,35-1,04 (8H, m), 0,83 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 3 0

Trifluóracetát (3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[7,8-dihydro[1,6]naftyridin-6(5H)-ylkarbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánovej kyseliny



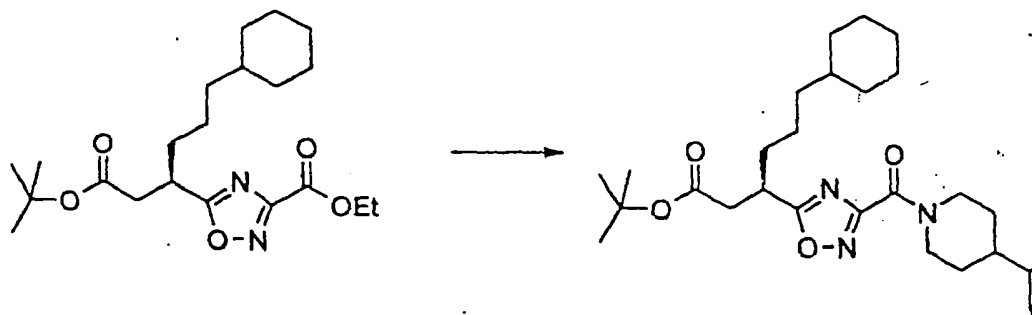
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[7,8-dihydro-[1,6]naftyridin-6(5H)-ylkarbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoátu (z preparatívneho postupu 29) (281 mg, 0,58 mmol) v dichlórmétáne (4 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (1 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 17 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (245 mg).

MS: 427 (MH⁺)

¹H-NMR (CD₃OD) δ: (zmes rotamérov) 8,56 (1H, d, 5Hz), 8,17 (0,67H, d, J=8Hz), 8,01 (0,33H, d, J=8Hz), 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 3 1

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-{[4-(4-pyridinyl)-1-piperidinyl]karbonyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát



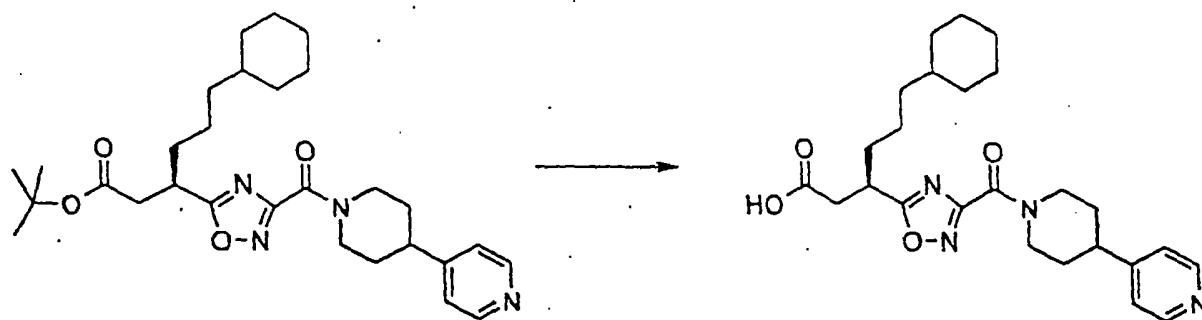
Roztok etyl-5-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl]-4-cyklohexylbutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (0,50 g, 1,27 mmol) v etanole (10 ml) sa zmieša s 4-(4-pyridinyl)piperidínom (Monatsh. Chem.; 3; 1882; 867) (0,41 g, 2,54 mmol). Výsledná zmes sa pod atmosférou dusíka zahrieva k spätnému toku počas 72 hodín, pridá sa k nej ďalší 4-(4-pyridinyl)piperidín (0,21 g, 1,27 mmol). Výsledná zmes sa 24 hodín zahrieva k spätnému toku. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa premyjú postupne vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol (99:1) - postupne až dichlórmetán : metanol (95:5). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetložltého oleja (0,39 g).

MS: 511 (MH^+)

1H -NMR (CD_3OD) δ : 8,44 (2H, d, $J=4Hz$), 7,35 (2H, d, $J=4Hz$), 4,79 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,34 (1H, m), 3,00 (2H, m), 2,84 (1H, dd, $J=14, 8Hz$), 2,75 (1H, dd, 14, 5Hz), 2,02 (1H, m), 1,92 (1H, m), 1,83-1,58 (9H, m), 1,44-1,09 (17H, m), 0,86 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 3 2

(3R)-6-Cyklohexyl-3-(3-([4-(4-pyridinyl)-1-piperidinyl]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-([4-(4-pyridinyl)-1-piperidinyl]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoátu (z preparatívneho postupu 31) (376 mg, 0,74 mmol) v dichlórmetáne (15 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s trifluóroctovou kyselinou (5 ml). Vzniknutá zmes sa mieša počas 3 hodín, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu (3x) a potom dichlórmetánu. K zvyšku sa pridáva roztok uhličitanu sodného, kým sa hodnota pH nezvýši na 12. K zmesi sa potom prikvapkáva vodný roztok kyseliny citrónovej (10% hmotn./objem), kým sa hodnota pH nezníži na 3,5. Výsledný roztok sa potom zriedi vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (310 mg).

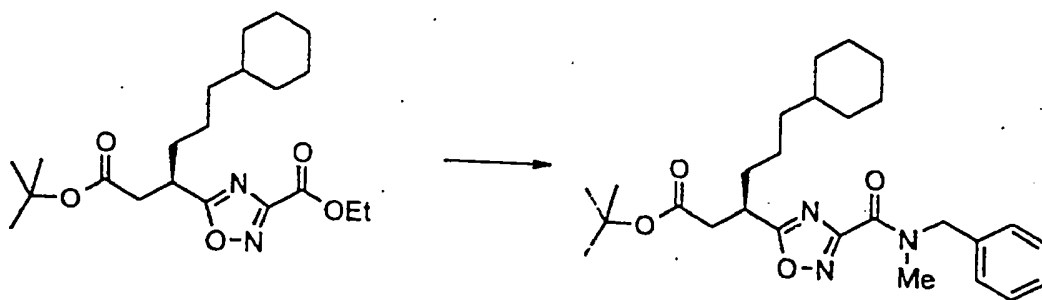
MS: 455 (MH⁺)

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8,44 (2H, d, J=4Hz), 7,36 (2H, d, J=4Hz), 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 3 3

terc-Butyl-(3R)-3-(3-{[benzyl(metyl)amino]karbonyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-cyklohexylhexanoát



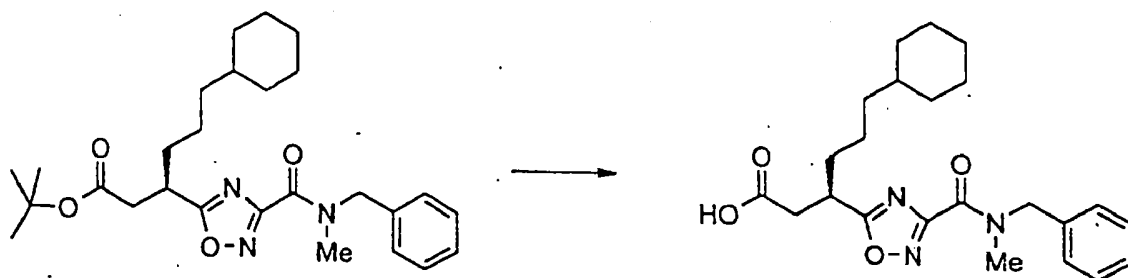
Roztok etyl-5{(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl]-4-cyklohexylbutyl}-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (300 mg, 0,76 mmol) v etanole (4 ml) sa zmieša s N-benzyl-N-metylaminom (0,98 ml, 7,60 mmol). Získaná zmes sa zahrieva na 60°C pod atmosférou dusíka počas 16 hodín. Reakčná zmes sa ochladí a pri zníženom tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : etylacetát (100:0) - postupne až dichlórmetán : etylacetát (95:5). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (296 mg).

MS: 470 (MH⁺), 487 (MNH₄⁺)

¹H-NMR (CD₃OD) δ: (zmes rotamérov) 7,42-7,21 (5H, m), 4,79 (1H, d, J=15Hz), 4,63 (1H, d, J=15Hz), 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 3 4

(3R)-3-(3-{[Benzyl(metyl)amino]karbonyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-cyklohexylhexánová kyselina



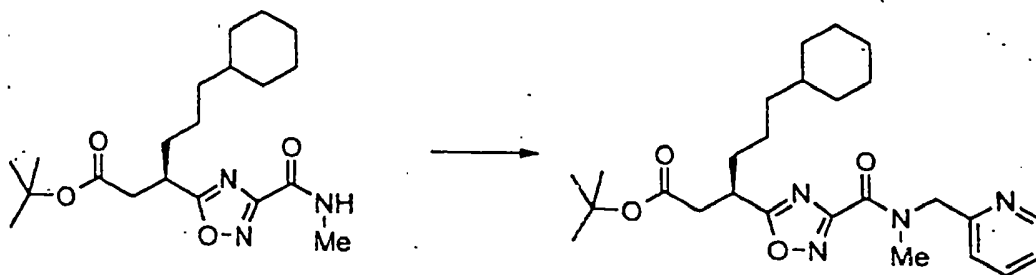
Roztok terc-butyl-(3R)-3-(3-{[benzyl(metyl)amino]karbonyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-cyklohexylhexanoátu (z preparatívneho postupu 33) (296 mg, 0,63 mmol) v dichlórmetáne (4 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (1 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 17 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (226 mg).

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

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : (zmes rotamérov) 7,42-7,22 (5H, m), 4,79 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4,58 (1H, d, 15Hz), 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 3 5

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-{[metyl(2-pyridinyl)metyl]amino]karbonyl}1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát



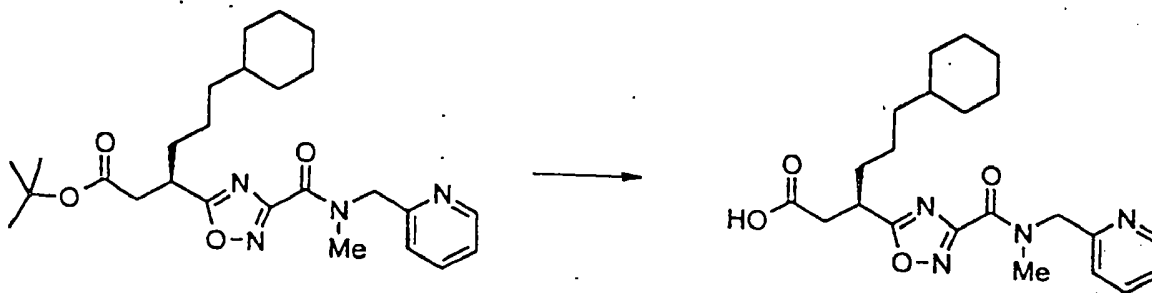
1,1'-Azobis(N,N-dimetylformamid) (645 mg, 3,75 mmol) sa pridá k chladenému roztoku terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(metylamino)karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoátu (z preparatívneho postupu 7) (1,42 g, 3,75 mmol), tributylfosfínu (930 μ l, 3,75 mmol) a 2-hydroxymetylpyridínu (240 μ l, 2,50 mmol) v toluéne (10 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri 0°C pod atmosférou dusíka počas 15 minút, potom 72 hodín pri teplote miestnosti, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu hexán : etylacetát (90:10) - postupne až hexán : etylacetát (50:50). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetlo-žltého oleja (530 mg).

MS : 472 (MH^+)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : (zmes rotamérov) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 3 6

(3R)-6-Cyklohexyl-3-(3-{[metyl-(2-pyridinylmetyl)amino]-karbonyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánová kyselina



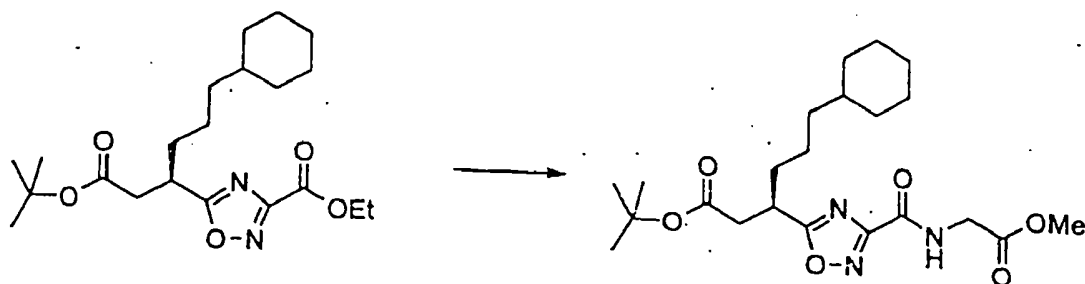
Roztok *tert*-butyl-(3*R*)-6-cyklohexyl-3-(3-([metyl-(2-pyridinylmetyl)amino]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoátu (z preparatívneho postupu 35) (527 mg, 1,12 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (10 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Zvyšok sa rozpustí v nasýtenom vodnom roztoku hydrogenuhličitanu sodného (3 ml). Hodnota pH roztoku sa vodným roztokom kyseliny citrónovej (10% hmotn./objem) upraví na 4. Vodná fáza sa extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (456 mg).

MS: 414 (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (zmes rotamérov) 8,51 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,47 (0,5H, d, $J=6\text{Hz}$), 7,40 (0,5H, d, $J=6\text{Hz}$), 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 3 7

tert-Butyl-(3*R*)-6-cyklohexyl-3-(3-[(2-metoxi-2-oxoetyl)amino]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát



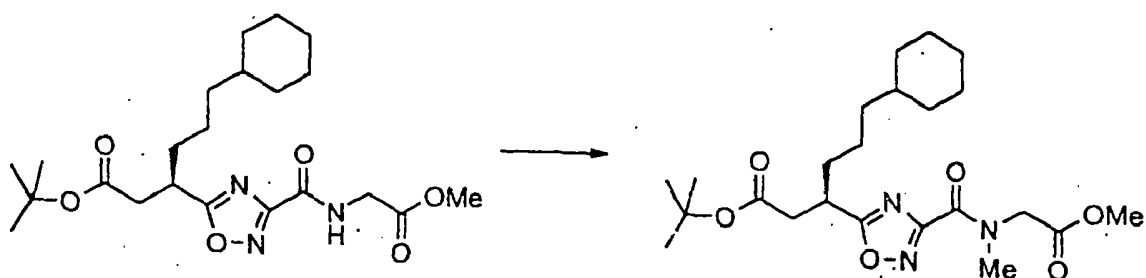
Roztok etyl-5-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl]-4-cyklohexylbutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (1,18 g, 3,00 mmol) a trietylamínu (1,51 g, 15,00 mmol) v etanole (30 ml) sa zmieša s hydrochloridom metylesteru glycínu (1,88 g, 15,00 mmol). Získaná zmes sa zahrieva na 80°C pod atmosférou dusíka počas 16 hodín, ochladí a pri zníženom tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi vodu a etylacetát. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu hexán : etylacetát (90:10) - postupne až hexán : etylacetát (50:50). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (456 mg).

MS: 455 (MNH_4^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,42 (1H, br t), 4,25 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 3,80 (3H, s), 3,51 (1H, m), 2,84 (1H, dd, $J=14, 9\text{Hz}$), 2,66 (1H, dd, $J=14, 3\text{Hz}$), 1,83-1,55 (7H, m), 1,38 (9H, s), 1,34-1,07 (8H, m), 0,84 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 3 8

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-((2-metoxy-2-oxoethyl)(metyl)amino]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát



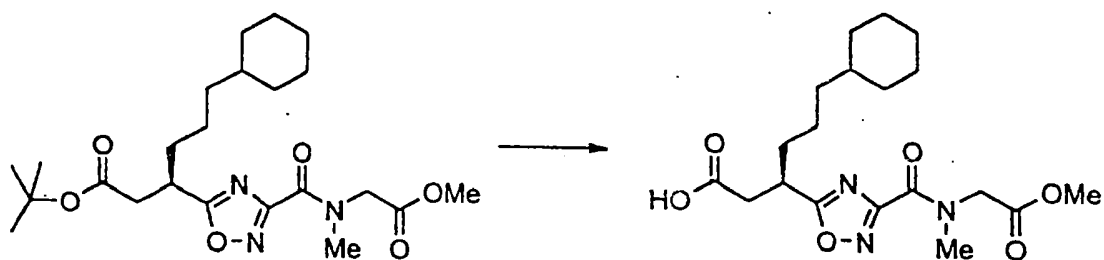
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[[2-metoxi-2-oxoetyl)amino]karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoátu (z preparatívneho postupu 37) (440 mg, 1,00 mmol) v bezvodom dimetylsulfoxide (10 ml) sa zmieša s jódmetanom (310 μ l, 5,00 mmol) a uhličitanom céznym (975 mg, 3,00 mmol). Získaná zmes sa zahrieva na 40°C pod atmosférou dusíka počas 3 hodín, mieša 17 hodín pri teplote miestnosti a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje dietyléterom (3x). Spojené organické extrakty sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi hexán : etylacetát (2:1) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (315 mg).

MS: 452 (MH^+)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : (zmes rotamérov) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 3 9

(3R)-6-Cyklohexyl-3-(3-[[2-metoxi-2-oxoetyl)(metyl)-amino]karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánová kyselina



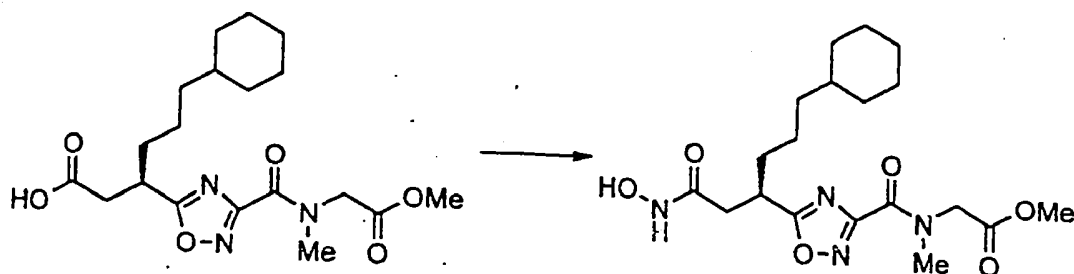
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[[2-metoxy-2-oxoetyl] (metyl) amino] karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl) hexanoátu (z preparatívneho postupu 38) (315 mg, 0,70 mmol) v di-chlórmétáne (10 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (5 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a premyje nasýteným vodným roztokom citranu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (273 mg).

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

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : (zmes rotamérov) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 4 0 / 4 1

Metyl-2-[[[5-((1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxo-etyl]butyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl] (metyl) amino]acetát



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[(2-metoxy-2-oxoetyl)-(metyl) amino]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl) hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 39) (273 mg, 0,70 mmol) a N-metyl-

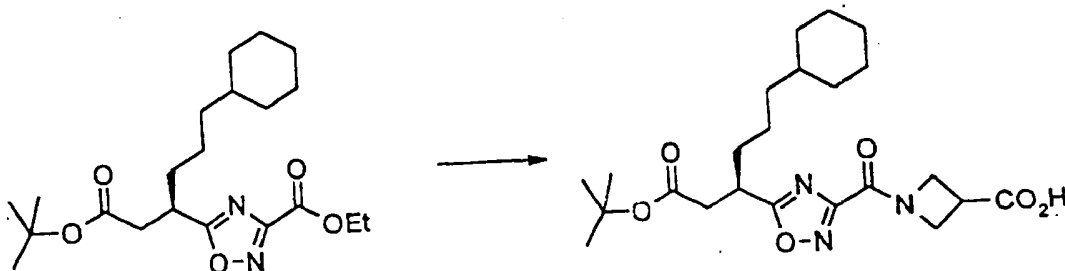
morfolínu (85 μ l, 0,77 mmol) v bezvodom dichlórmetáne (10 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s izobutylchlórformiátom (100 μ l, 0,77 mmol). Výsledná zmes sa mieša pod atmosférou dusíka počas 30 minút, potom sa k nej pridá O-(trimetylsilyl)hydroxylamín (250 μ l, 2,10 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pod atmosférou dusíka počas 1 hodiny, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, potom rozloží metanolom (10 ml) a 10 minút mieša. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa postupne premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí HPLC^a. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (187 mg).

MS: 411 (MH^+), 433 (MNa^+)

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : (zmes rotamérov) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 4 1

1-[(5-[(1R)-1-[2-(terc-Butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl]-3-azetidínkarboxylová kyselina



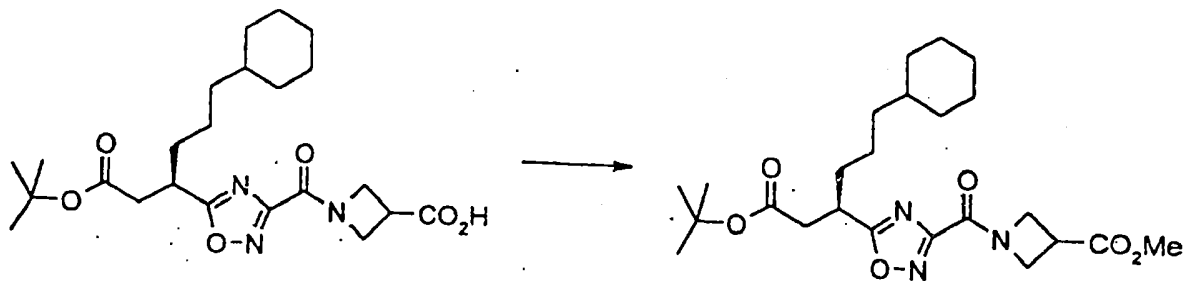
Roztok etyl-5-[(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho

postupu 3) (790 mg, 2,00 mmol) v dimetylsulfoxide (25 ml) sa zmieša s 3-azetidínkarboxylovou kyselinou (505 mg, 5,00 mmol) a uhličitanom draselným (690 mg, 5,00 mmol). Získaná zmes sa zahrieva na 95°C pod atmosférou dusíka počas 16 hodín, ochladí a zmieša s kyselinou chlorovodíkovou (1M, 25 ml). Vzniknutá zmes sa ďalej zriedi vodou (25 ml) a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol (99:1) - postupne až dichlórmetán : metanol (90:10). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetložltého oleja (490 mg).

¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 4,76 (2H, m), 4,45 (2H, m), 3,64-3,43 (2H, m), 2,89 (1H, dd, J=15, 8Hz), 2,65 (1H, dd, J=15, 4Hz), 1,84-1,56 (7H, m), 1,38 (9H, s), 1,34-1,03 (8H, m), 0,84 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 4 2

Metyl-1-[(5-[(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexyl-butyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl]-3-azetidínkarboxylát



Roztok 1-[(5-[(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl]-3-azetidínkarboxylovej kyseliny (z preparatívneho postupu 41) (480 mg, 1,07 mmol) a N-metylmorfolínu (130 µl, 1,17 mmol) v dichlórmetáne

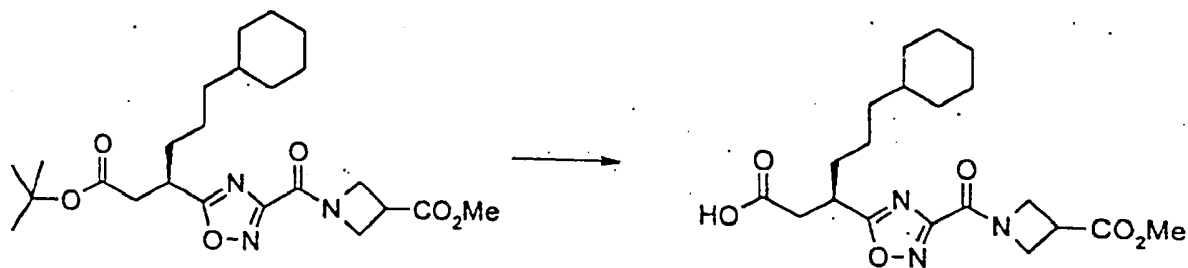
(10 ml) sa ochladí na 0°C a potom zmieša s izobutylchlórformiátom (150 μ l, 1,17 mmol). Vzniknutá zmes sa 30 minút mieša pri 0°C, potom počas 1 hodiny nechá zahriať na teplotu miestnosti, rozloží metanolom (5 ml) a pri zníženom tlaku sa z nej odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a kyselinu chlorovodíkovú (1M). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : etylacetát (95:5) - postupne až dichlórmetán : etylacetát (90:10). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (230 mg).

MS: 464 (MH^+)

¹ 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, $J=15$, 8Hz), 2,64 (1H, dd, $J=15$, 3Hz), 1,83-1,58 (7H, m), 1,38 (9H, s), 1,33-1,06 (8H, m), 0,83 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 4 3

(3R)-6-Cyklohexyl-3-(3-[[3-(metoxykarbonyl)-1-azetidiny]-karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánová kyselina



Roztok metyl-1-[(5-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)karbonyl]-3-azetidín-

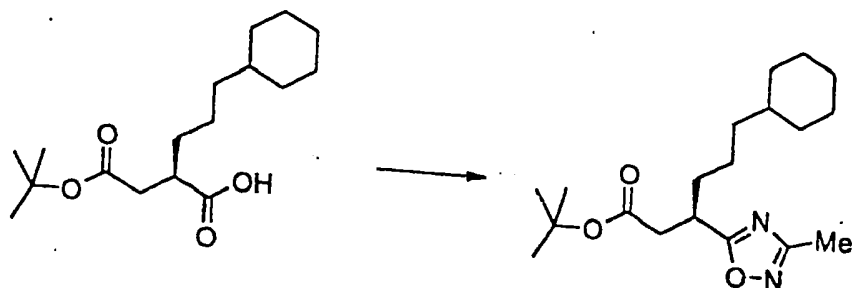
karboxylátu (z preparatívneho postupu 42) (225 mg, 0,48 mmol) v dichlórmetáne (8 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (4 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 5 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu (2x). Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a etylacetátový roztok sa postupne premyje nasýteným vodným roztokom citranu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 4 4

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát



Roztok (2R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (596 mg, 2,00 mmol) v dichlórmetáne (8 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (364 mg, 2,25 mol). Výsledný roztok sa 15 minút mieša pri teplote miestnosti, potom sa k nemu pridá N-hydroxy-

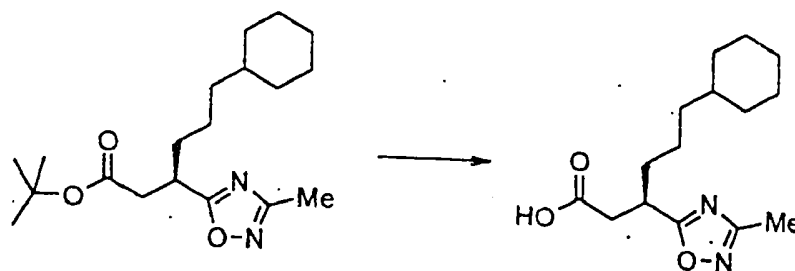
acetamidín (Chem. Ber.; 17; 1884; 2746) (148 mg, 2,00 mmol). Vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa 90 minút zahrieva in substantia pod atmosférou dusíka. Surový produkt sa potom prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití dichlórmetánu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (385 mg).

MS: 337 (MH^+)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3,41 (1H, m), 2,76 (1H, dd, $J=14$, 8Hz), 2,60 (1H, dd, $J=14$, 5Hz), 2,36 (3H, s), 1,76-1,56 (7H, m), 1,39 (9H, s), 1,32-1,04 (8H, m), 0,82 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 4 5

(3R)-6-Cyklohexyl-3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánová
kyselina



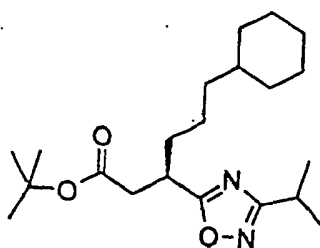
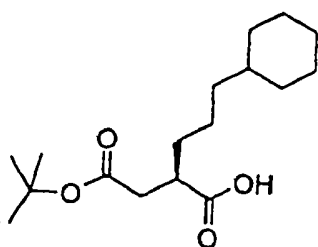
terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát (z preparatívneho postupu 44) (350 mg, 1,04 mmol) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (3 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 45 minút. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu a potom dichlórmetánu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (185 mg).

MS: 298 (MNH_4^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,41 (1H, m), 2,96 (1H, dd, $J=16$, 8Hz), 2,75 (1H, dd, $J=16$, 6Hz), 2,36 (3H, s), 1,80-1,40 (7H, m), 1,35-0,93 (8H, m), 0,82 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 4 6

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát



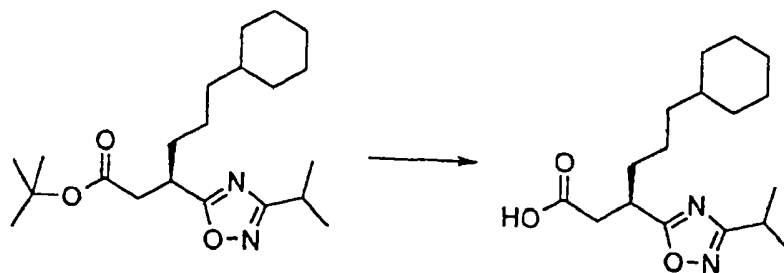
Roztok (2R)-2-[2-(terc-butoxy)2-oxoetyl]-5-cyklohexyl-pentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (500 mg, 1,70 mmol) v dichlórmétáne (30 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (272 mg, 1,70mmol). Výsledný roztok sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti, potom sa k nemu pridá N'-hydroxy-2-metylpropánimidamid (Monatsh. Chem.; 113; 1982; 781-792) (174 mg, 1,70 mmol. Vzniknutá zmes sa 30 minút mieša. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zahrieva in substancia na 120°C pod atmosférou dusíka počas 18 hodín. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití dichlórmétánu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (250 mg).

MS: 365 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,42 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,78 (1H, dd, $J=16$, 8Hz), 2,60 (1H, dd, $J=16$, 4Hz), 1,70-1,57 (7H, m), 1,39 (9H, s), 1,34-1,06 (14H, m), 0,81 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 4 7

(3R)-6-Cyklohexyl-3-(3-izopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánová
kyselina



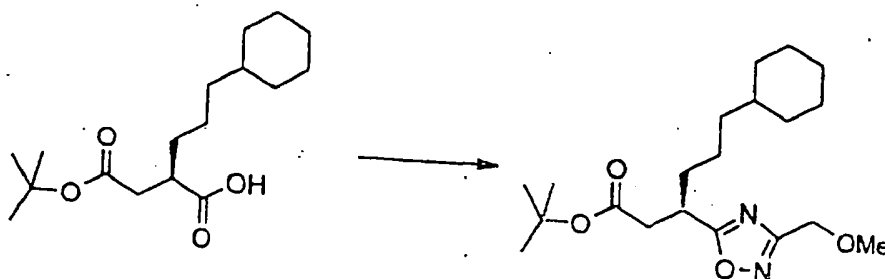
terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-izopropyl-1,2,4-oxadi-
azol-5-yl)hexanoát (z preparatívneho postupu 46) (250 mg, 0,69
mmol) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (5 ml). Vzniknutá
zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka
počas 45 minút. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku.
Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu a potom dichlórmetánu.
Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej
látky (220 mg).

MS: 309 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,50 (1H, m), 3,09 (1H, m), 2,95 (2H, dd,
J=16, 8Hz), 2,76 (1H, dd, J=16, 4Hz), 1,84-1,56 (7H, m), 1,40-
1,05 (14H, m), 0,81 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 4 8

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(metoxymetyl)-1,2,4-
-oxadiazol-5-yl]hexanoát



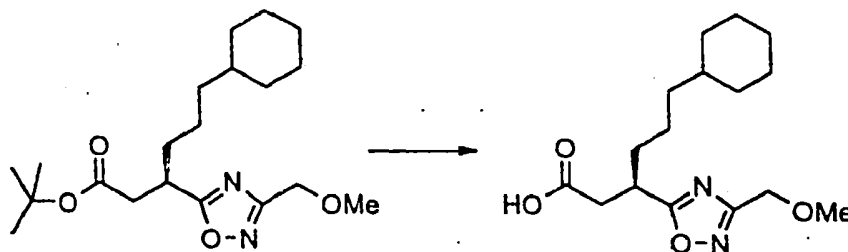
Roztok (2R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexyl-pentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (500 mg, 1,70 mmol) v dichlórmetáne (30 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (272 mg, 1,70 mol). Výsledný roztok sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti a pridá sa k nemu N'-hydroxy-2-metoxymetánimidamid (J. Med. Chem., 40; 8; 1997; 1230-1246) (177 mg, 1,70 mmol). Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zahrieva in substancia na 120°C pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol (99:1) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (350 mg).

MS: 367 (MH⁺), 389 (MNa⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,56 (2H, s), 3,49 (4H, m), 2,84 (1H, dd, J=16, 8Hz), 2,65 (1H, dd, J=16, 5Hz), 1,85-1,52 (7H, m), 1,40 (9H, s), 1,36-1,05 (8H, m), 0,84 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 4 9

(3R)-6-Cyklohexyl-3-[3-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánová kyselina



terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát (z preparatívneho postupu 48) (350 mg, 0,96 mmol) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (3 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom

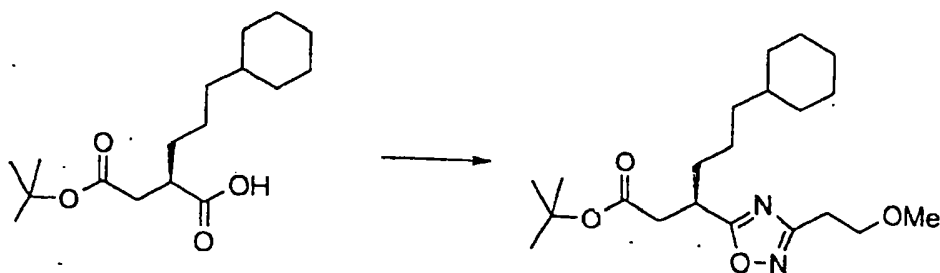
tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu a potom dichlórmetánu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (250 mg).

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

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 5 0

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(2-metoxetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát



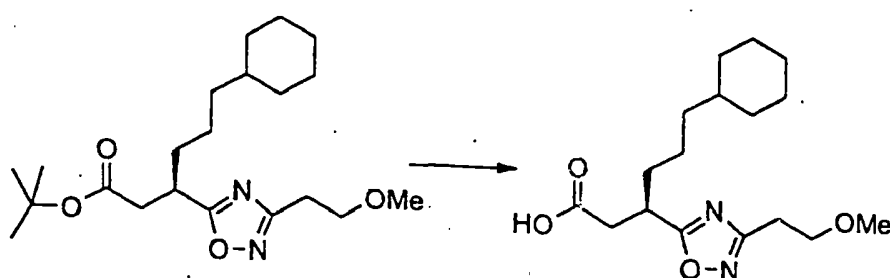
Roztok (2R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (500 mg, 1,70 mmol) v dichlórmetáne (30 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonydidiimidazolom (272 mg, 1,70 mmol). Výsledný roztok sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti, potom sa k nemu pridá N'-hydroxy-3-metoxypropánimidamid (J.Amer.Chem.Soc.; 80; 1958; 3769-3771) (201 mg, 1,70 mmol). Vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zahrieva in substancia na 120°C pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol (99:1) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (410 mg).

MS: 381 (MH^+), 403 (MNa^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,73 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,42 (1H, m), 3,34 (3H, s), 2,98 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,77 (1H, dd, $J=16, 9\text{Hz}$), 2,61 (1H, dd, $J=16, 5\text{Hz}$), 1,79-1,54 (7H, m), 1,38 (9H, s), 1,32-1,03 (8H, m), 0,81 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 5 1

(3R)-6-Cyklohexyl-3-[3-(2-metoxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánová kyselina



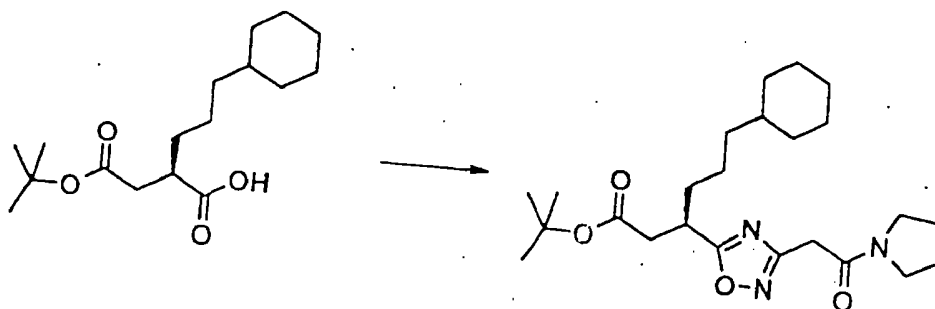
terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(2-metoxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát (z preparatívneho postupu 50) (410 mg, 1,08 mmol) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (3 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu a potom dichlórmetánu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (250 mg).

MS: 325 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,46 (1H, br s), 2,77 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,48 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,07-2,87 (3H, m), 2,75 (1H, dd, $J=16, 5\text{Hz}$), 1,86-1,53 (7H, m), 1,38-1,02 (8H, m), 0,83 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 5 2

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[2-oxo-2-(1-pyrolidiny)-etyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoát



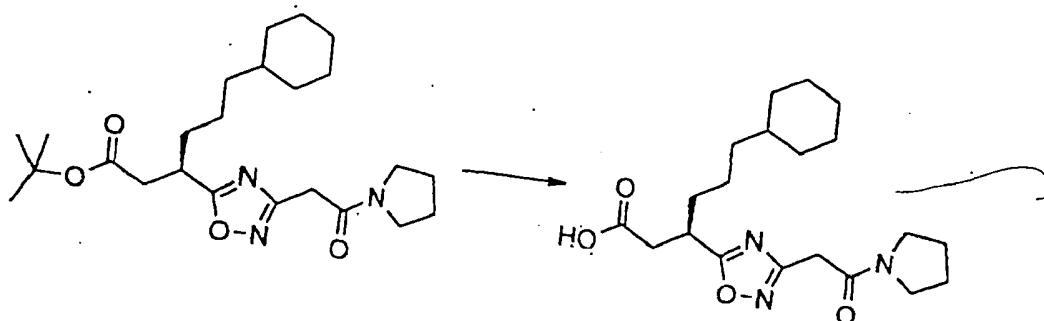
Roztok (2R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexyl-pentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (500 mg, 1,70 mmol) v dichlórmetáne (30 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyidiimidazolom (272 mg, 1,70 mmol). Výsledný roztok sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti a potom sa k nemu pridá N'-hydroxy-3-oxo-3-(1-pyrrolidiny)propánimidamid (Patent FR 73-36858 731016) (291 mg, 1,70 mmol). Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zahrieva in substancia na 110°C pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol (99:1) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (309 mg).

MS: 434 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,76 (2H, s), 3,56-3,39 (5H, m), 2,80 (1H, dd, J=15, 8Hz), 2,61 (1H, dd, J=15, 4Hz), 1,97 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,81-1,58 (7H, m), 1,41-1,05 (17H, m), 0,83 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 5 3

(3R)-6-Cyklohexyl-3-{3-[2-oxo-2-(1-pyrrolidiny)etyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánová kyselina



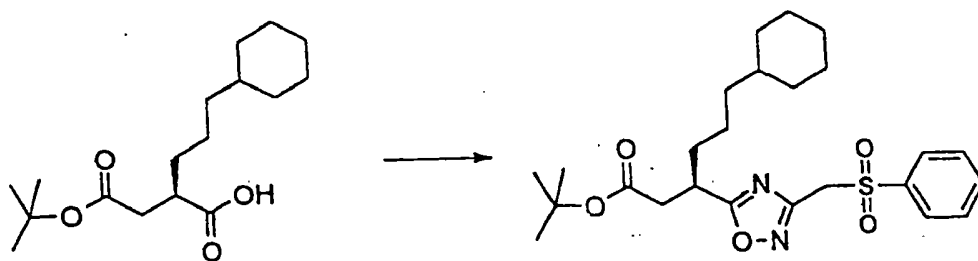
terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-(2-oxo-2-(1-pyrolidini-nyl)etyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoát (z preparatívneho postupu 52) (309 mg, 0,71 mmol) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (2 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetlo-žltého oleja (200 mg).

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

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3,83 (2H, s), 3,64-3,40 (5H, m), 2,93 (1H, dd, $J=17$, 8Hz), 2,76 (1H, dd, $J=17$, 5Hz), 2,11-1,50 (11 H, m), 1,43-1,02 (8H, m), 0,84 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 5 4

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(fenylsulfonyl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoát



Roztok (2R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (300 mg, 1,00 mmol) v dichlórmetáne (15 ml) sa zmieša s 1,1'-karbo-nyldiimidazolom (162 mg, 1,00 mmol). Výsledný roztok sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti, potom sa k nemu pridá N'-hydroxy-2-(fenylsulfonyl)etanimidamid (J. Heterocycl. Chem.; 16; 1979; 1197-1200) (214 mg, 1,00 mmol). Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zahrieva in substancia 130°C pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou

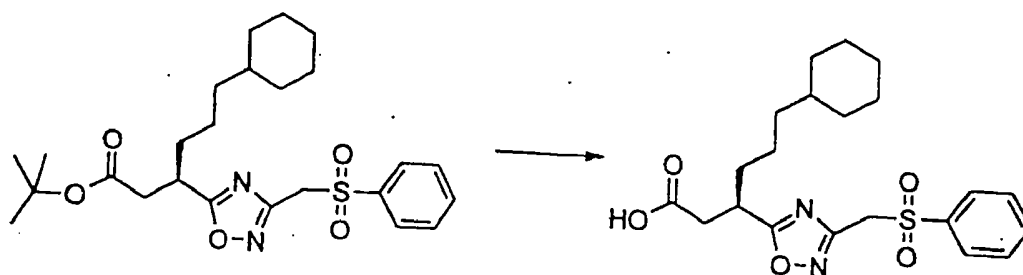
chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol (99:1). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (78 mg).

MS: 499 (MNa^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,83 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7,69 (1H, dd, $J=7,7\text{Hz}$), 7,54 (2H, dd, $J=7,7\text{Hz}$), 4,52 (2H, s), 3,43 (1H, m), 2,78 (1H, dd, $J=16, 9\text{Hz}$), 2,60 (1H, dd, $J=16, 5\text{Hz}$), 1,78-1,58 (7H, m), 1,40 (9H, s), 1,30-1,06 (8H, m), 0,85 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 5 5

(3R)-6-Cyklohexyl-3-{3-[(fenylsulfonyl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánová kyselina



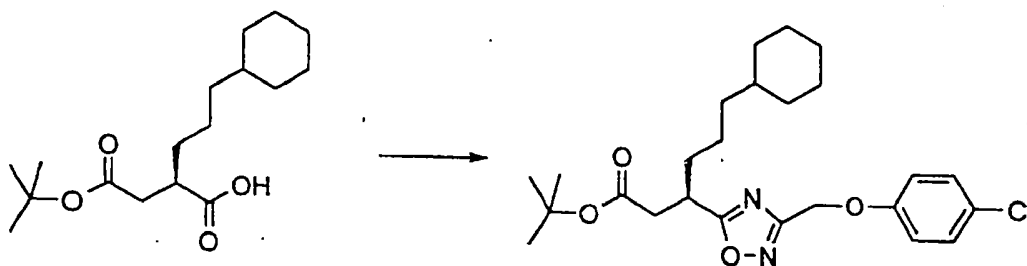
terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(fenylsulfonyl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoát (z preparatívneho postupu 54) (78 mg, 0,16 mmol) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (2 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 4 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu a potom dichlórmetánu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja, ktorý počas státia vykryštalizuje (60 mg).

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

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,80 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7,66 (1H, dd, $J=7, 7\text{Hz}$), 7,53 (2H, dd, $J=7, 7\text{Hz}$), 4,53 (2H, s), 3,45 (1H, m), 2,91 (1H, dd, $J=16, 9\text{Hz}$), 2,73 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$), 1,80-1,52 (7H, m), 1,39-1,01 (8H, m), 0,84 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 5 6

terc-Butyl-(3R)-3-{3-[(4-chlórphenoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-cyklohexylhexanoát

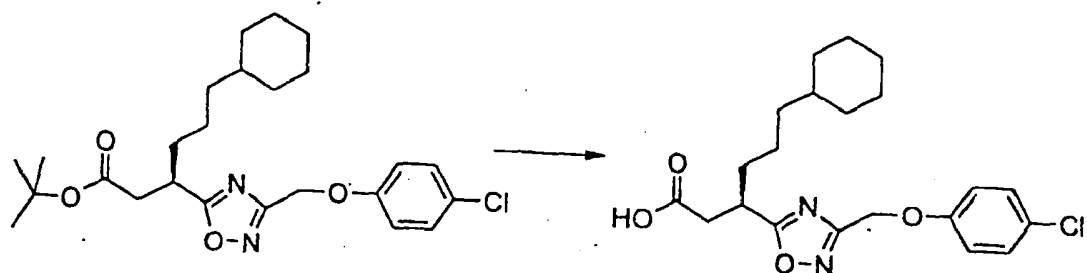


Roztok (2R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (300 mg, 1,00 mmol) v dichlórmetáne (15 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (162 mg, 1,00 mmol). Výsledný roztok sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti, potom sa k nemu pridá 2-(4-chlórphenoxy)-N'-hydroxyetanimidamid (Patent US 97-815671 970313) (197 mg, 0,98 mmol). Vzniknutá zmes sa 17 hodín mieša. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zahrieva in substancia 120°C pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol (99:1) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (220 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,25 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6,93 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,13 (2H, s), 3,48 (1H, m), 2,82 (1H, dd, $J=17, 9\text{Hz}$), 2,64 (1H, dd, $J=17, 4\text{Hz}$), 1,81-1,57 (7H, m), 1,36 (9H, s), 1,33-1,03 (8H, m), 0,83 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 5 7

(3R)-3-{3-[(4-Chlórphenoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-cyklohexylhexánová kyselina

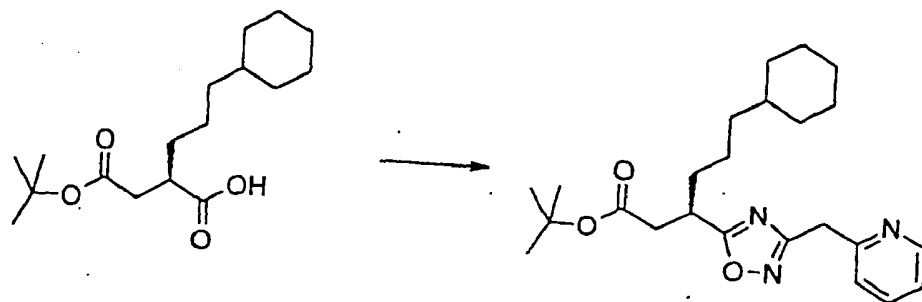


terc-Butyl-(3R)-3-{3-[(4-chlórfenoxy)metyl]-1,2,4-oxadi-azol-5-yl}6-cyklohexylhexanoát (z preparatívneho postupu 56) (215 mg, 0,46 mmol) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (5 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 4 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (189 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,25 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6,94 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5,14 (2H, s), 3,53 (1H, m), 2,99 (1H, dd, $J=15, 9\text{Hz}$), 2,78 (1H, dd, $J=15, 4\text{Hz}$), 1,85-1,56 (7H, m), 1,35-1,04 (8H, m), 0,84 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 5 8

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(2-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát



Roztok (2R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (300 mg, 1,00 mmol) v dichlórmetáne (15 ml) sa postupne zmieša s hydrochloridom 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimidu (192

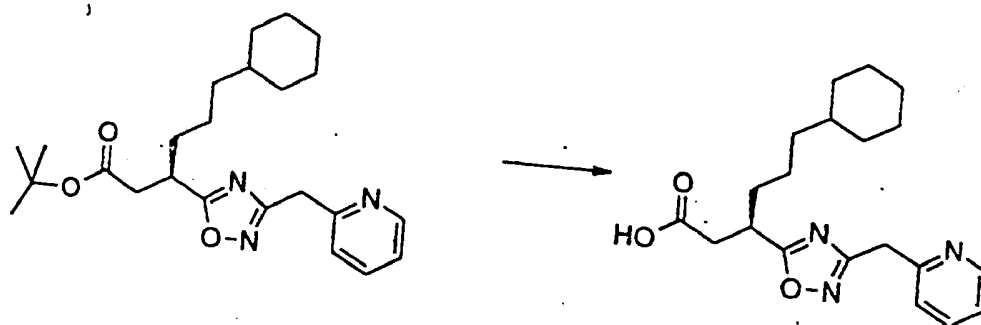
mg, 1,00 mmol), 4-(dimetylamino)pyridínom (125 mg, 1,02 mmol) a N-hydroxy-2-(2-pyridinyl)etanimidamidom (Chem. Farm. Bull.; 21; 10; 1973; 2146-2160) (152 mg, 1,00 mmol). Výsledná zmes sa 17 hodín mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zahrieva in substantia 120°C pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. Surový produkt sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol (99:1). Zvyšok sa ďalej prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu a pentánu (30:70) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (107 mg).

MS: 414 (MNa⁺), 436 (MNa⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,55 (1H, d, J=5Hz), 7,62 (1H, dd, J=7, 7Hz), 7,32-7,10 (2H, m), 4,27 (2H, s), 3,45 (1H, m), 2,79 (1H, dd, J=16, 8Hz), 2,60 (1H, dd, J=16, 5Hz), 1,83-1,51 (7H, m), 1,41-1,00 (17H, m), 0,82 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 5 9

Trifluóracetát (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(2-pyridinylmetyl)-
-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny



terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(2-pyridinylmetyl)-
-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát (z preparatívneho postupu 58) (247 mg, 0,60 mmol) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (7 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 4 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu a

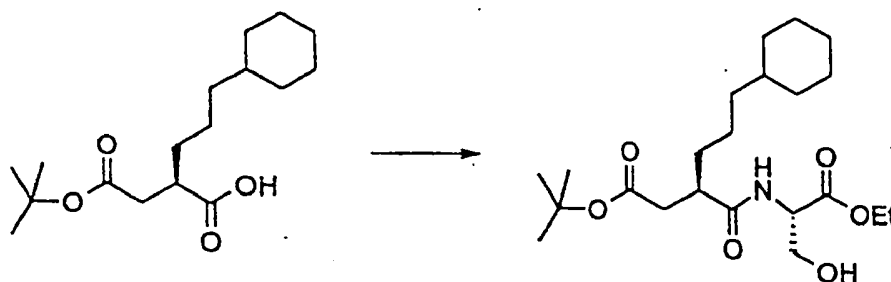
potom dichlórmetánu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (262 mg).

MS: 358 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,75 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8,04 (1H, dd, $J=7, 7\text{Hz}$), 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 6 0

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(((1S)-2-etoxy-1-(hydroxymetyl)-2-oxoetyl]amino}karbonyl)hexanoát



Roztok (2R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexyl-pentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (5,00 g, 16,76 mmol) v dichlórmetáne (75 ml) sa postupne zmieša s hydrátom 1-hydroxybenzotriazolu (2,49 g, 18,43 mmol), hydrochloridom etylesteru serínu (3,13 g, 18,43 mmol) a N,N-diizopropyletylamínom (6,13 ml, 35,19 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri 0°C pod atmosférou dusíka počas 15 minút, potom sa k nej pridá hydrochlorid 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimidu (3,53 g, 18,43 mmol). Výsledná zmes sa 48 hodín mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a zriedi dichlórmetánom (200 ml). Dichlórmetánová zmes sa postupne premyje vodou, vodným roztokom kyseliny citrónovej (10% hmotn./objem), nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou

chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu etylacetát : pentán (10:90) až (50:50). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (5,41 g).

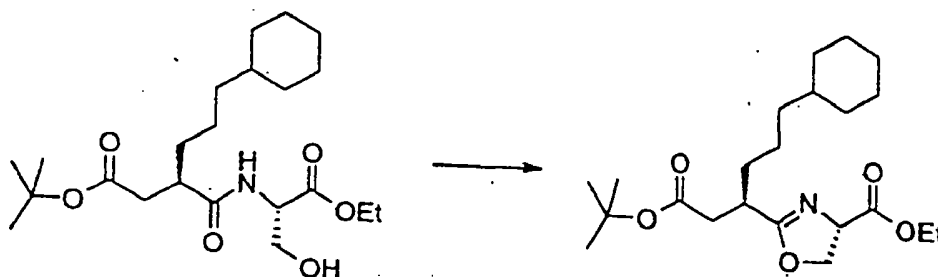
MS :413 (M^+)

Analýza: zistené C, 63,20; H, 9,52; N, 3,27%; $C_{22}H_{39}NO_6$. 0,33
EtOAc vyrátané C, 63,28; H, 9,48; N, 3,16%.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 6,50 (1H, br d, $J=6Hz$), 4,60 (1H, m), 4,26 (2H, q, $J=8Hz$), 4,09 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,18 (1H, m), 2,70 (1H, dd, $J=18, 9Hz$), 2,51 (1H, m), 2,37 (1H, dd, $J=18, 3Hz$), 1,78-1,52 (7H, m), 1,50-1,02 (20H, m), 0,85 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 6 1

Etyl-(4S)-2-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-karboxylát



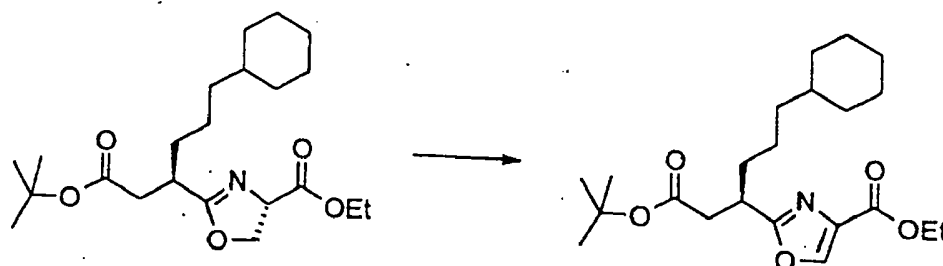
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(((1S)-2-etoxy-1-(hydroxymetyl)-2-oxoetyl]amino}karbonyl)hexanoátu (z preparatívneho postupu 60) (4,14 g, 10 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (40 ml) sa zmieša s (metoxykarbonylsulfamoyl)trietyl-amóniumhydroxidom, vnútornou soľou [Burgessove činidlo] (2,62 g, 11 mmol). Výsledná zmes sa pod atmosférou dusíka zahrieva k spätnému toku počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etyl-

acetát (80 : 20) až (50 : 50). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (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, $J=16$, 7Hz), 2,40 (1H, dd, $J=16$, 6Hz), 1,76-1,03 (27H, m), 0,85 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 6.2

Etyl-2-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl)-1,3-oxazol-4-karboxylát



Suspenzia bromidu meďného (2,08 g, 9,31 mmol) a hexametyléntetramínu (1,30 g, 9,31 mmol) v odplynenom dichlórmetáne (25 ml) sa zmieša s 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enom (1,39 ml, 9,31 mmol). Vzniknutá zmes sa ochladí v ľadovej vode a 5 minút mieša. Výsledná suspenzia sa po kvapkách zmieša s roztokom etyl-(4S)-2-(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexyl-butyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-karboxylátu (z preparatívneho postupu 61) (0,92 g, 2,33 mmol) v dichlórmetáne (5 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 17 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a roztok 0,88 amoniaku : nasýtený vodný roztok chloridu amónneho (1:1, 100 ml). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (2x). Organické vrstvy sa spoja, premyjú postupne kyselinou chlorovodíkovou (2M), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného,

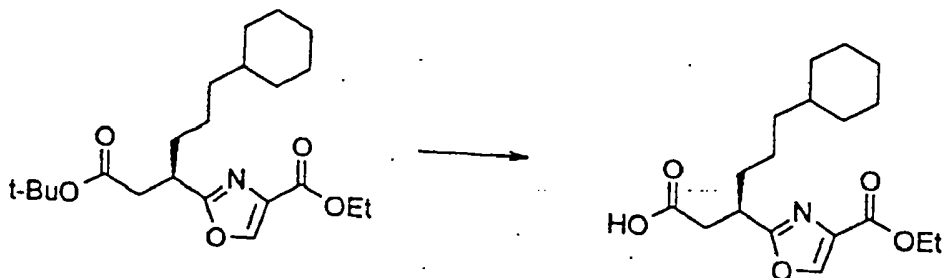
vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu a pentánu (10:90) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetložltého oleja (0,59 g).

MS: 394 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,13 (1H, s), 4,39 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,39 (1H, m), 2,80 (1H, dd, $J=17, 8\text{Hz}$), 2,58 (1H, dd, $J=17, 6\text{Hz}$), 1,84–1,53 (7H, m), 1,49–1,02 (20H, m), 0,84 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 6 3

Trifluóracetát (3R)-6-Cyklohexyl-3-[4-(etoxykarbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]hexánovej kyseliny



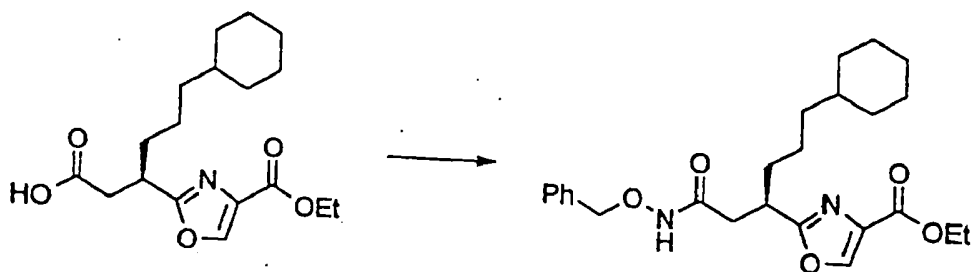
Roztok etyl-2-[(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl]-1,3-oxazol-4-karboxylátu (z preparatívneho postupu 62) (1,58 g, 4,01 mmol) v bezvodom dichlórmétáne (25 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (7 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 4 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z dichlórmétánu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (1,66 g).

MS: 338 (MH^+)

¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 9,62 (1H, br s), 8,12 (1H, s), 4,34 (2H, q, J=7Hz), 3,39 (1H, m), 2,93 (1H, dd, J=17, 8Hz), 2,67 (1H, dd, J=17, 5Hz), 1,84-1,47 (7H, m), 1,34 (3H, t, J=7Hz), 1,29-0,98 (8H, m), 0,80 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 6 4

Etyl-2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoetyl}-4-cyklohexylbutyl)-1,3-oxazol-4-karboxylát



Zmes trifluóracetátu (3R)-6-cyklohexyl-3-[4-(etoxykarbonyl)-1,3-oxazol-2-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 63) (1,66 g, 3,68 mmol), 1,1'-karbonyldiimidazolu (0,80 g, 4,93 mmol), hydrochloridu O-benzylhydroxylamínu (1,57 g, 9,84 mmol) a N,N-diizopropyletylamínu (1,71 ml, 9,82 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (10 ml) sa 72 hodín mieša pri teplote miestnosti, zriedi etylacetátom (50 ml) a postupne premyje vodným roztokom kyseliny citrónovej (10% hmotn./objem) a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol (98:2) a ďalej prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu a pentánu (50:50) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oranžového oleja (1,41 g).

MS: 443 (MH⁺), 465 (MNa⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,07 (1H, s), 7,40-7,22 (5H, m), 4,85 (2H, s), 4,36 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,45 (1H, m), 2,89-2,40 (2H, m), 1,82-1,56 (7H, m), 1,36 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,32-1,05 (8H, m), 0,84 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 6 5

2-((1R)-1-{2-[(Benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexyl-butyl)-1,3-oxazol-4-karboxylová kyselina



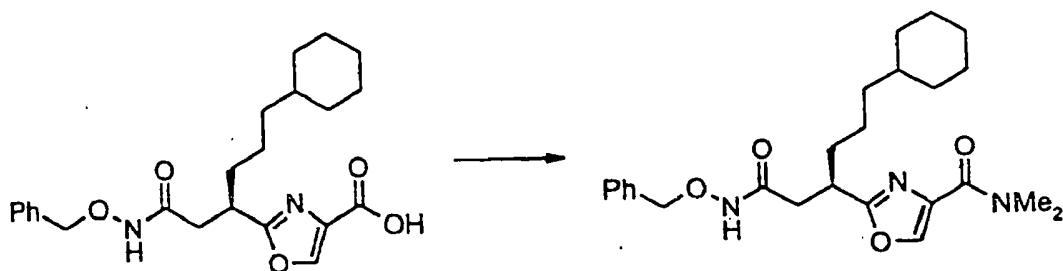
Roztok etyl-2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexylbutyl)-1,3-oxazol-4-karboxylátu (z preparatívneho postupu 64) (1,31 g, 2,96 mmol) v zmesi 1,4-dioxánu a vody (10 ml:5 ml) sa zmieša s monohydrátom hydroxidu lítneho (0,19 g, 4,44 mmol). Vzniknutá zmes sa 3,5 hodiny mieša v kúpeli z chladnej vody a potom zriedi vodou (100 ml). Vodná zmes sa premyje etylacetátom. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa okyslí pevnou kyselinou citrónovou a extrahuje etylacetátom. Vrstvy sa oddelia a organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (0,75 g).

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

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 6 6

2-((1R)-1-{2-[(Benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexylbutyl)-N,N-dimetyl-1,3-oxazol-4-karboxamid



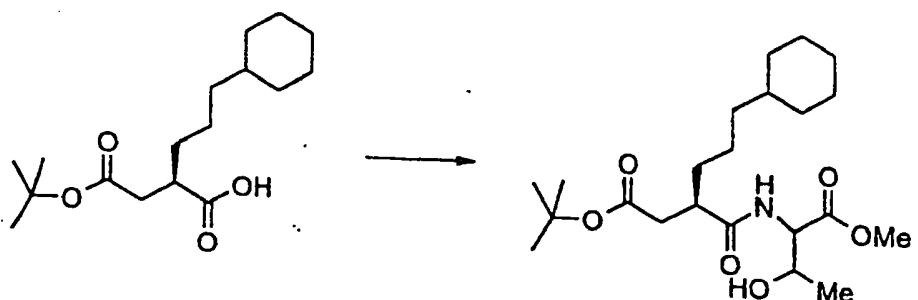
Roztok 2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexylbutyl)-1,3-oxazol-4-karboxylovej kyseliny (z preparatívneho postupu 65) (200 mg, 0,48 mmol) v dichlórmetáne (6 ml) sa postupne zmieša s hydrátom 1-hydroxybenzotriazolu (72 mg, 0,53 mmol), hydrochloridom dimetylamínu (79 mg, 0,96 mmol), N-metylmorfolínom (160 μ l, 1,45 mmol) a hydrochloridom 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimidu (111 mg, 0,58 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 4 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a postupne premyje vodným roztokom kyseliny citrónovej (10% hmotn./objem), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol : 0,88 amoniak (95:5:0,5) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (200 mg).

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

¹ H-NMR (CDCl₃) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 6 7

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-([2-hydroxy-1-(metoxykarbonyl)propyl]amino)karbonyl)hexanoát



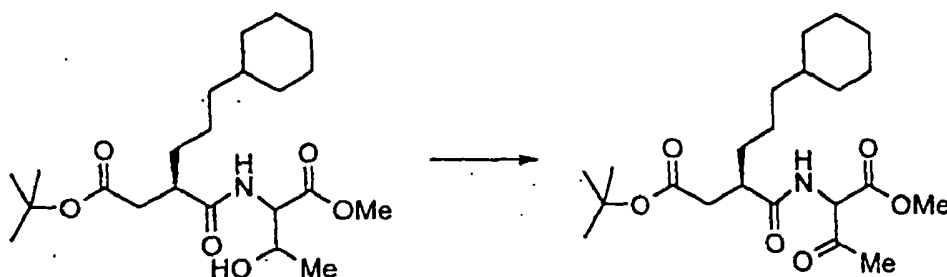
Eradom chladený roztok (2R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (6,40 g, 21,45 mmol) v dichlórmetáne (75 ml) sa postupne zmieša s hydrátom 1-hydroxybenzotriazolu (3,19 g, 23,60 mmol), hydrochloridom metylesteru treonínu (4,00 g, 23,60 mmol), N,N-diizopropyletylamínom (7,85 ml, 45,10 mmol) a hydrochloridom 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimidu (4,52 g, 23,58 mmol). Výsledná zmes sa 17 hodín mieša, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a potom premyje postupne, vodným roztokom kyseliny citrónovej (10% hmotn./objem), a nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v dietyléteru (100 ml). Dietyléterový roztok sa zmieša s pentánom (150 ml) za vzniku bielej zrazeniny. Zrazenina sa odfiltruje a premyje pentánom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bieleho prášku (6,48 g).

MS: 436 (MNa^+)

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 6 8

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-([1-(metoxykarbonyl)-2-oxopropyl]amino)karbonyl)hexanoát



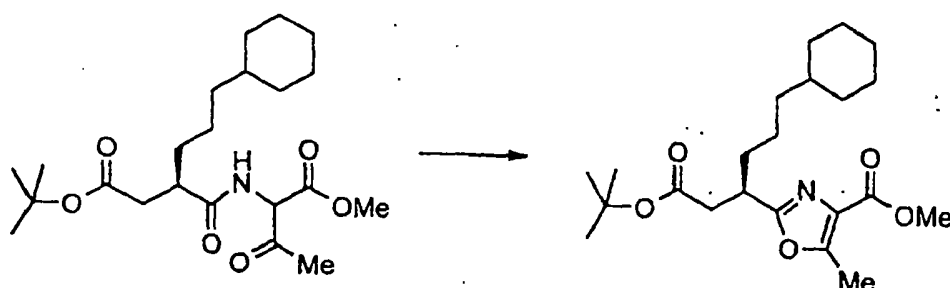
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-([2-hydroxy-1-(metoxykarbonyl)propyl]amino)karbonyl)hexanoátu (z preparatívneho postupu 67) (6,48 g, 15,69 mmol) v dichlórmetáne (60 ml) sa zmieša s Dess-Martinovým činidlom [1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benzjódol-3(1H)-onom] (7,32 g, 17,26 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 1 hodiny a pridá sa k nej roztok tiosíranu sodného (6 g v 50 ml vody) a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Zmes sa 10 minút mieša. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa postupne premyjú vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etylacetát (100:0 až 90:10). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (4,86 g).

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

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 6 9

Metyl-2-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxylát



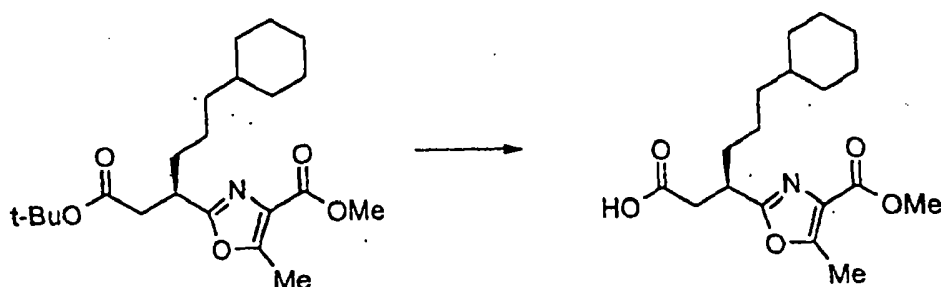
Suspencia trifenylfosfínu (9,49 g, 36,18 mmol), jódu (7,98 g, 31,44 mmol) a trietylaminu (8,49 ml, 60,75 mmol) v tetrahydrofuráne sa ochladí na -78°C a potom počas 15 minút zmieša s terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-([1-(metoxykarbonyl)-2-oxopropyl]amino)karbonyl)hexanoátom (z preparatívneho postupu 68) (4,86 g, 11,80 mmol). Vzniknutá zmes sa 30 minút mieša pri -78°C a potom 2 hodiny pri 0 až 5°C , zriedi vodou a vodná zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu etylacetát : pentán (0:100 až 10:90). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (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, $J=14$, 6Hz), 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 7 0

(3R)-6-Cyklohexyl-3-[4-(metoxykarbonyl)-5-metyl-1,3-oxazol-2-yl]hexánová kyselina



Roztok metyl-2-(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxylátu (z preparatívneho postupu 69) (2,92 g, 7,43 mmol) v bezvodom dichlórmetáne (15 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (7,5 ml). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 24 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí s dichlórmetánom (3x). Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu etylacetát : pentán (0:100 až 40:60). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (2,50 g).

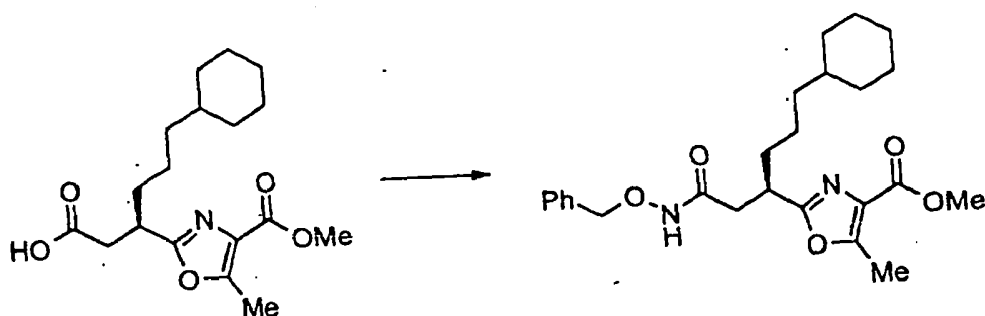
MS: 338 (MH^+), 360 (MNa^+)

Analýza: zistené C, 62,90; H, 8,18; N, 3,93%; $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. 0,3 EtOAc vyrátané C, 63,38; H, 8,14; N, 3,85%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,86 (3H, s), 3,33 (1H, m), 2,92 (1H, dd, $J=17$, 8Hz), 2,67 (1H, dd, $J=17$, 5Hz), 2,58 (3H, s), 1,81-1,56 (7H, m), 1,34-1,03 (8H, m), 0,81 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 7 1

Metyl-2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxylát



Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[4-(metoxykarbonyl)-5-metyl-1,3-oxazol-2-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 70) (2,48 g, 7,36 mmol) sa ochladí na 0° a zmieša s hydrátom 1-hydroxybenzotriazolu (994 mg, 7,36 mmol), hydrochloridom 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimidu (2,12 g, 11,06 mmol) a N-metylmorfolínom (1,21 ml, 11,04 mmol). Vzniknutá zmes sa 15 minút mieša a potom zmieša s O-benzylhydroxyamínom (1,17 g, 7,36 mmol) a ďalej N-metylmorfolínom (0,81 ml, 7,36 mmol). Výsledná zmes sa mieša počas 1 hodiny, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, etylacetátový roztok sa premyje postupne vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (3,22 g).

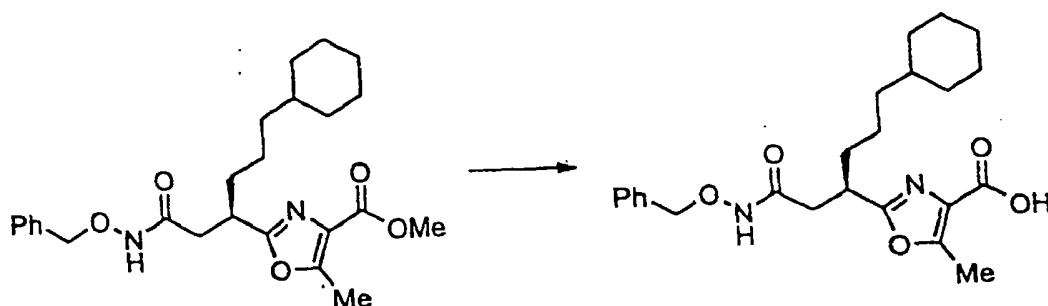
MS: 443 (MH⁺), 465 (MNa⁺)

Analýza: zistené C, 66,78; H, 7,77; N, 6,19%; C₂₅H₃₄N₂O₅ . 0,3 EtOAc vyrátané C, 67,10; H, 7,82; N, 5,97%.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 7 2

2-((1R)-1-{2-[(Benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexyl-butyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxylová kyselina



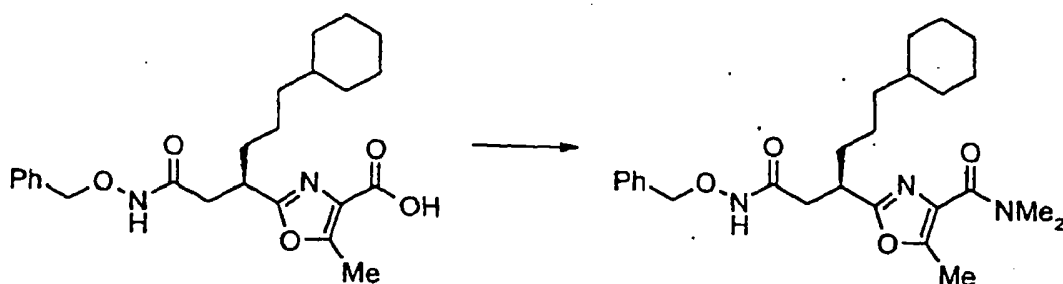
Roztok metyl-2-((1R)-1-2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoethyl)-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxylátu (z preparatívneho postupu 71) (1,00 g, 2,26 mmol) v 1,4-dioxáne (10 ml) sa zmieša s vodným roztokom hydroxidu sodného (1M, 1,5 ml). Vzniknutá zmes sa 4 hodiny mieša pri teplote miestnosti, potom sa k nej pridá ďalší roztok hydroxidu sodného (3M, 3,0 ml). Výsledná zmes sa mieša počas 20 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí vo vode a vodný roztok sa premyje etylacetátom. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa okyslí pevnou kyselinou citrónovou a potom extrahuje etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej peny (0,83 g).

MS: 427 (MH^-)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 7 3

2-((1R)-1-{2-[(Benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexylbutyl)-N,N,5-trimetyl-1,3-oxazol-4-karboxamid



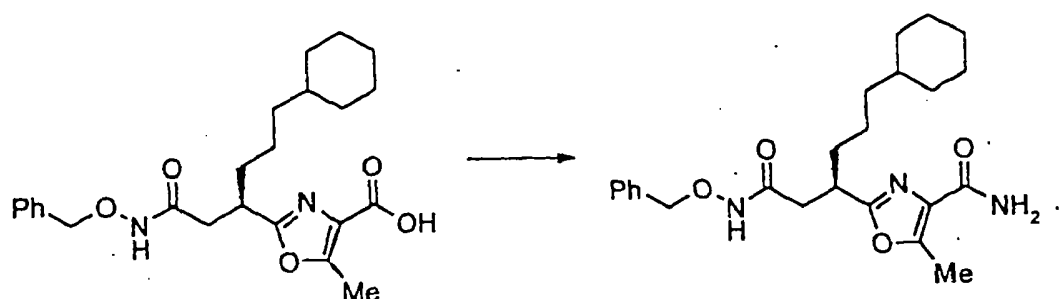
Roztok metyl-2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxylátu (z preparatívneho postupu 72) (152 mg, 0,36 mmol) v dichlórmetáne (5 ml) sa postupne zmieša s hydrátom 1-hydroxybenzotriazolu (48 mg, 0,36 mmol), N-metylmorfolínom (82 μl , 0,75 mmol), hydrochloridom 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimidu (75 mg, 0,39 mmol) a hydrochloridom dimetylamínu (29 mg, 0,36 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 17 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a etylacetátový roztok sa postupne premyje vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol : 0,88 amoniak (95:5:0,5). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja, ktorý počas státia vykryštalizuje (109 mg).

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

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 7 4

2-((1R)-1-{2-[(Benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexyl-butyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxamid



Roztok metyl-2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxylátu (z preparatívneho postupu 72) (200 mg, 0,47 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa postupne zmieša s hydrátom 1--hydroxybenzotriazolu (63 mg, 0,47 mmol), N-metylmorfolínom (77 μl , 0,70 mmol) a hydrochloridom 1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylkarbodiimidu (134 mg, 0,70 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka počas 10 minút a pridá sa k nej koncentrovaný roztok amoniaku (0,88, 50 μl , 1,00 mmol). Výsledná zmes sa 17 hodín mieša a zriedi dichlórmetánom. Zriedená zmes sa postupne premyje vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol : 0,88 amoniak (97:3:0,3) ako

elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (140 mg).

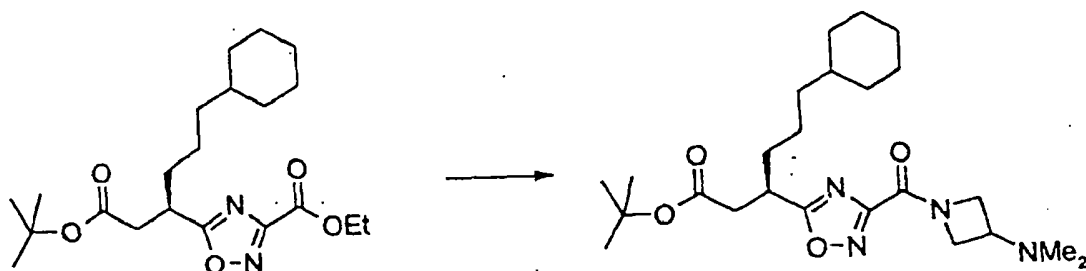
MS: 426(MH⁺)

Analýza: zistené C, 67,45; H, 7,85; N, 9,64%; C₂₄H₃₃N₃O₄
vyrátané C, 67,42; H, 7,78; N, 9,83%.

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 7 5

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-([3-(dimetylamino)-1-azetidiny]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát.



Roztok etyl-5-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl]-4-cyklohexylbutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (360 mg, 0,91 mmol) a trietylamínu (370 mg, 3,65 mmol) v etanole (5 ml) sa zmieša s N,N-dimetyl-3-azetidín-aminom (J. Med. Chem.; 36; 801; 1993) (300 mg, 0,91 mmol). Získaná zmes sa zahrieva na 80°C pod atmosférou dusíka počas 16 hodín a potom rozdelí medzi etylacetát (150 ml) a nasýtený vodný roztok chloridu amónneho (150 ml). Organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom chloridu amónneho (150 ml), vodou (150 ml) a vodným roztokom chloridu sodného (150 ml), vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí

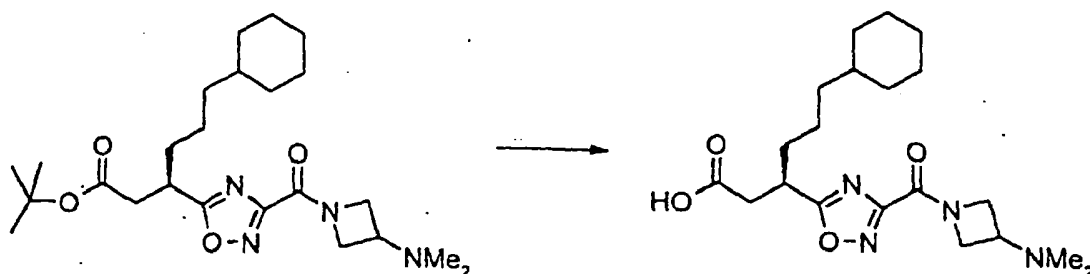
stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etylacetát : dietylamin (87,5:12,5:0,25) - postupne až pentán : etylacetát : dietylamin (50:50:1). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (355 mg).

MS: 449 (MH⁺), 471 (MNa⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 7 6

(3R)-6-Cyklohexyl-3-(3-{[3-(dimetylamino)-1-azetidiny]karbonyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-{[3-(dimetylamino)-1-azetidiny]karbonyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoátu (z preparatívneho postupu 75) (340 mg, 0,76 mmol) v trifluóroctovej kyseline (10 ml) sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z dichlórmetánu a rozpustí v etylacetáte (50 ml). Etylacetátový roztok sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu amónneho (50 ml) a vodným roztokom chloridu sodného (50 ml), vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa

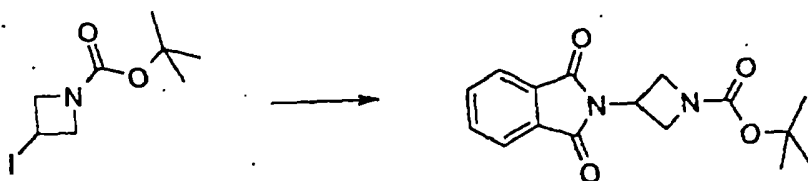
sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (30 mg). Spojené vodné premývacie lúhy sa extrahujú dichlórmetánom obsahujúcim <10% metanolu (3x150 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (180 mg, celkom 210 mg).

MS: 393 (MH^+), 415 (MNa^+)

1H -NMR (CD_3OD) 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), 1,09-1,3,5 (8H, m), 0,70-0,93 (2H, br q).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 7 7

terc-Butyl-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-izoindol-2-yl)-1-
-azetidínkarboxylát



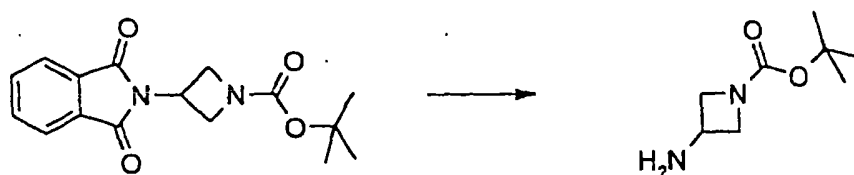
Roztok terc-butyl-3-jódcyklobutánkarboxylátu (EP 992493) (5,0 g, 17,7 mmol) v dimetylformamide sa zmieša s ftalimidom draselným (5,0 g, 27,0 mmol). Vzniknutá zmes sa 18 hodín zahrieva na 100°C, potom prefiltruje, aby sa odstránil nadbytok ftalimidu draselného, ktorý sa premyje dimetylformamidom (10 ml). Filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí s xylénom (2 x 30 ml) a prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etylacetát (95:5) - postupne až pentán : etylacetát (55:45). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (3,78 g).

MS: 325 (MNa^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 7 8

terc-Bütyl-3-amino-1-azetidínkarboxylát



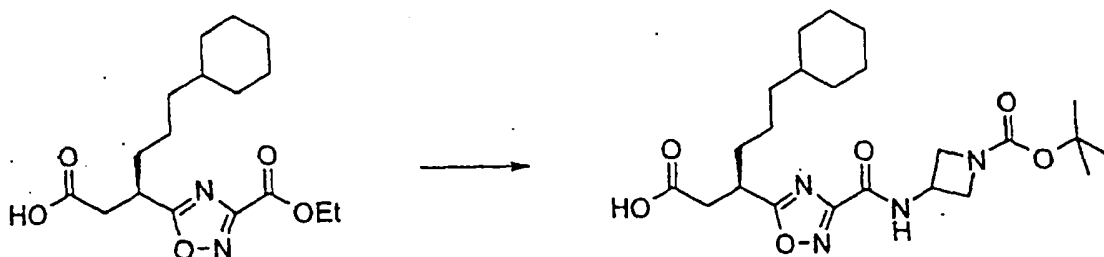
Roztok terc-butyl-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-izoindol-2-yl)-1-azetidínkarboxylátu (z preparatívneho postupu 77) v metylamíne v metanole (2M) (10 ml) sa v uzatvorenej skúmavke 3 hodiny mieša pri 55°C. Po ochladení vznikne zrazenina. Reakčná zmes sa skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (100 ml). Etylacetátový roztok sa premyje vodou (100 ml, obsahujúcou 2M kyselinu chlorovodíkovú (3 ml)) a vodou (50 ml, obsahujúcou 2M kyselinu chlorovodíkovú (2 ml)). Spojené vodné vrstvy sa zalkalizujú 2M roztokom hydroxidu sodného (20 ml) a extrahujú etylacetátom (3x75ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : amoniak 97,5 : : 2,5 : 0,25 - postupne až dichlórmetán : metanol : amoniak 90 : 10 : 1. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (935 mg) s asi 90% čistotou. Produkt sa použije bez ďalšieho prečistenia.

MS: 173 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,11 (2H, m), 3,76 (1H, m), 3,57 (2H, m), 1,41 (9H, s).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 7 9

(3R)-3-[3-([1-(terc-Butoxykarbonyl)-3-azetidinyl]amino)-karbonyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-cyklohexylhexánová kyselina



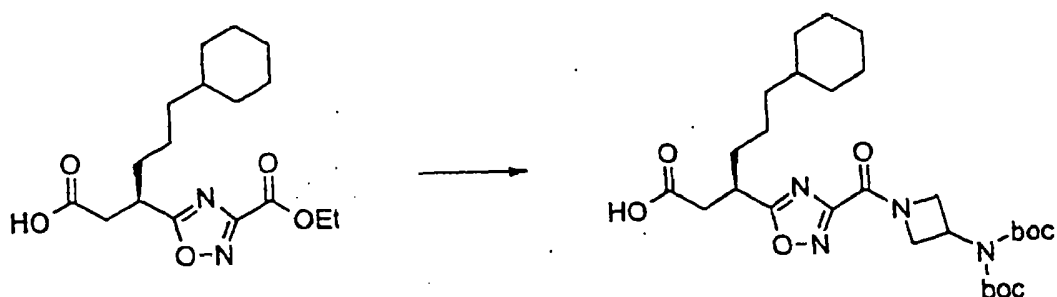
Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(etoxykarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 4) (480 mg, 1,42 mmol) a trietylaminu (1 ml, 7,18 mmol) v etanole (8 ml) sa zmieša s terc-butyl-3-amino-1-azetidínkarboxylátom (z preparatívneho postupu 78) (300 mg, 1,74 mmol). Získaná zmes sa zahrieva na 80°C pod atmosférou dusíka počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol (99:1) - postupne až dichlórmetán : metanol (90:10). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise znečistená východiskovým aminorom. Pevná látka sa rozpustí v etylacetáte. Etylacetátový roztok sa premyje kyselinou chlorovodíkovou (0,5M) (2x), vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme lepivej peny.

MS: 463 (M-H) $^-$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 8 0

(3R)-3-[3-({3-[bis(terc-Butoxykarbonyl)amino]-1-azetidinyl}-karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-6-cyklohexylhexánová kyselina



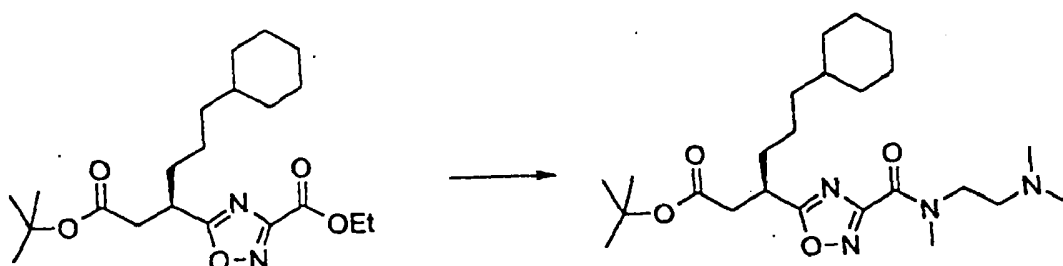
Roztok (3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(etoxykarbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 4) (480 mg, 1,26 mmol) a trietylamínu (350 l, 2,50 mmol) v etanole (8 ml) sa zmieša s di(terc-butyl)-3-azetidinylimidodikarbonátom (EP 153163, EP 106489) (1,00 g, 4,56 mmol). Získaná zmes sa zahrieva na 80°C pod atmosférou dusíka počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Pevný zvyšok sa rozpustí v etylacetáte. Etylacetátový roztok sa premyje vodou obsahujúcou minimálne množstvo 2M kyseliny chlorovodíkovej na dosiahnutie pH = 2, kyselinou chlorovodíkovou (0,5M) (2x), vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol (99:1) - postupne až dichlórmetán : metanol (90:10). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (440 mg).

MS: 563 (M-H)⁻

¹ H-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).

Preparatívny postup 81

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-([2-(dimetylamino)-etyl](metyl)amino]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát



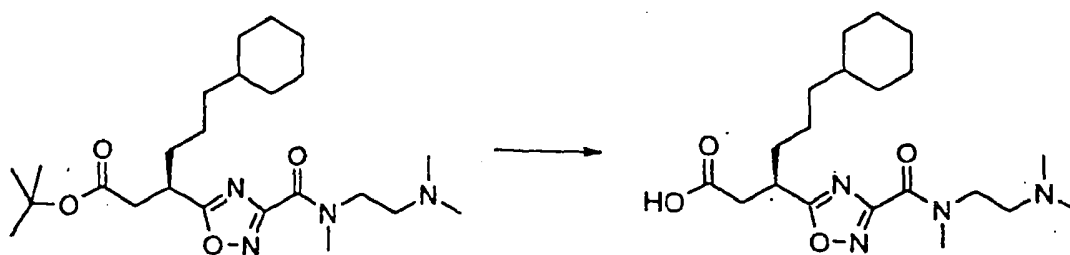
Roztok etyl-5-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (560 mg, 1,42 mmol) v etanole (2 ml) sa zmieša s N,N,N'-trimetyletyléndiamínom (900 l, 0,91 mmol). Získaná zmes sa 4,5 hodiny v uzatvorenej skúmavke zahrieva na 85°C. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol : amoniak (95 : 5 : 0,5). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 8 2

(3R)-6-Cyklohexyl-3-(3-[[2-(dimetylamino)etyl](metyl)-amino]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[[2-(dimetyl-amino)etyl](metyl)amino]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-hexanoátu (z preparatívneho postupu 81) (630 mg, 1,40 mmol) v dichlórmétáne (5 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (5 ml). Vzniknutá zmes sa 4 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z dichlórmétánu. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmétán : metanol (100:0) - postupne až dichlórmétán : metanol (90:10). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej živice (453 mg).

MS: 395 (MH⁺)

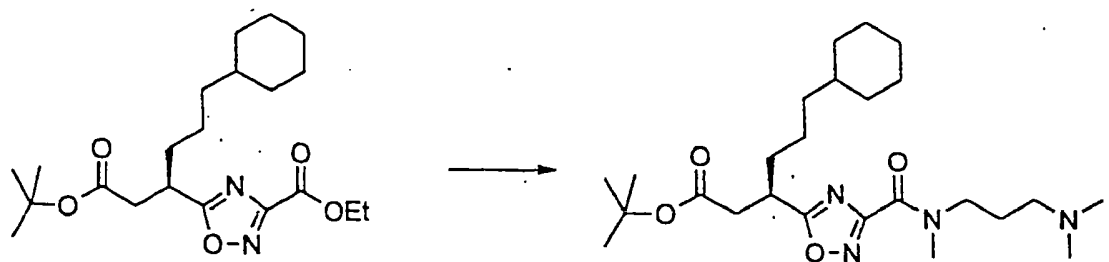
Analýza: zistené, C, 46,50; H, 6,00; N, 9,13%; C₂₀H₃₄N₄O₄ .

. 2CF₃CO₂H vyrátané C, 46,30; H, 5,83; N, 9,00%.

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 8 3

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-([3-(dimetylamino)propyl]-(metyl)amino]karbonyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexanoát



Roztok etyl-5-(1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl}-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (550 mg, 1,40 mmol) v etanole (2 ml) sa zmieša s N,N,N'-trimetyl-1,3-propándiáminom (1,02 ml, 7,00 mmol). Získaná zmes sa v uzatvorenej skúmavke 3 hodiny zahrieva na 85°C a potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : amoniak (97 : 3 : 0,3) - postupne až dichlórmetán : metanol : amoniak 90 : 10 : 1. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (512 mg).

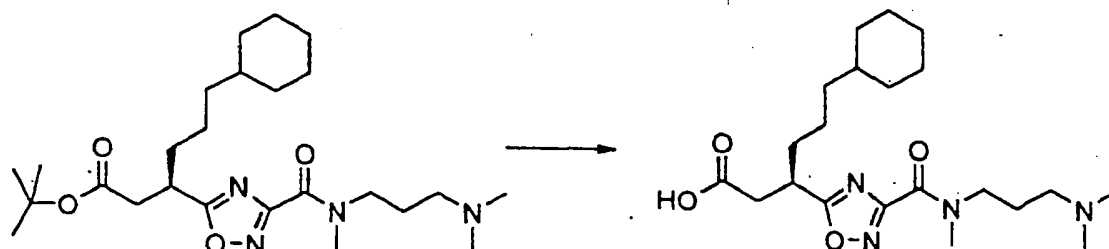
MS: 465 (MH⁺)

Analýza: zistené, C, 64,44; H, 9,72; N, 12,07%; C₂₅H₄₄N₄O₄
vyrátané 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 8 4

(3R)-6-Cyklohexyl-3-(3-[[3-(dimetylamino)propyl](metyl)-amino]karbonyl}1,2,4-oxadiazol-5-yl)hexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-(3-[[[3-(dimetyl-amino)propyl](metyl)amino]karbonyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-hexanoátu (z preparatívneho postupu 83) (500 mg, 1,08 mmol) v dichlórmétáne (5 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (5 ml) a vzniknutá zmes sa 4,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z dichlórmétánu a prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmétán : metanol (100 : 0) - postupne až dichlórmétán : metanol (80:20). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného skla (595 mg).

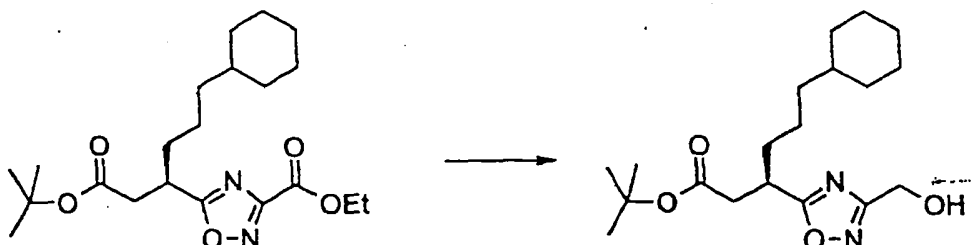
MS: 409 (MH⁺)

Analýza: zistené, C, 45,48; H, 5,84; N, 8,50%; C₂₁H₃₆N₄O₄ . 2CF₃CO₂H . 2H₂O vyrátané 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 8 5

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(hydroxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát



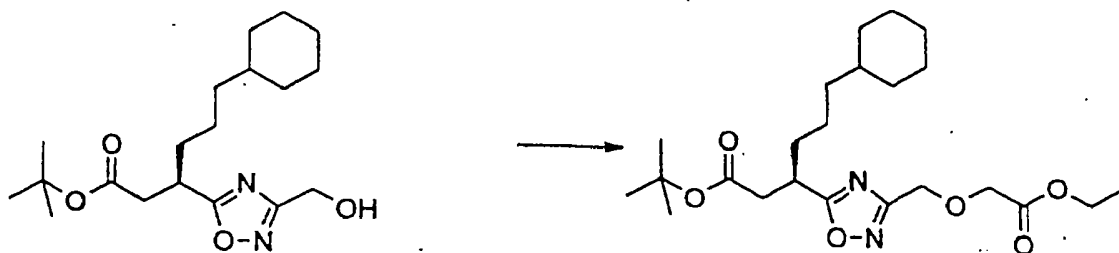
Roztok etyl-5-((1R)-1-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-4-cyklohexylbutyl)-1,2,4-oxadiazol-3-karboxylátu (z preparatívneho postupu 3) (15,2 g, 38,50 mmol) v etanole (120 ml) sa po častiach zmieša s tetrahydroboritanom sodným (1,46 g, 38,50 mmol). Výsledná zmes sa 5 hodín mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka, potom sa k nej pridá vodná kyselina citrónová (5% hmotn./objem). Vzniknutá zmes sa mieša ďalších 30 minút pri teplote miestnosti, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni organické rozpúšťadlo. Vodná vrstva sa zriedi vodou a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom za vzniku emulzie, ktorá sa rozrazí prídavkom bezvodého chloridu sodného. Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (13,4 g).

MS: 375 (MH^+)

1H -NMR ($CDCl_3$) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 8 6

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(2-etoxy-2-oxoetoxy)metyl]-
1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoát



Suspenzia hydridu sodného (60% suspenzia v minerálnom oleji, 13 mg, 0,33 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (1 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s roztokom terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(hydroxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoátu (z preparatívneho postupu 85) (105 mg, 0,30 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (1 ml). Vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša pod atmosférou dusíka a pridá sa k nej etylbromacetát (37 μ l, 0,33 mmol). Výsledná zmes sa mieša počas 18 hodín, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a zriedi etylacetátom. Etylacetátová zmes sa premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Pevná látka sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etylacetát (99:1) až pentán : etylacetát (80:20). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (84 mg).

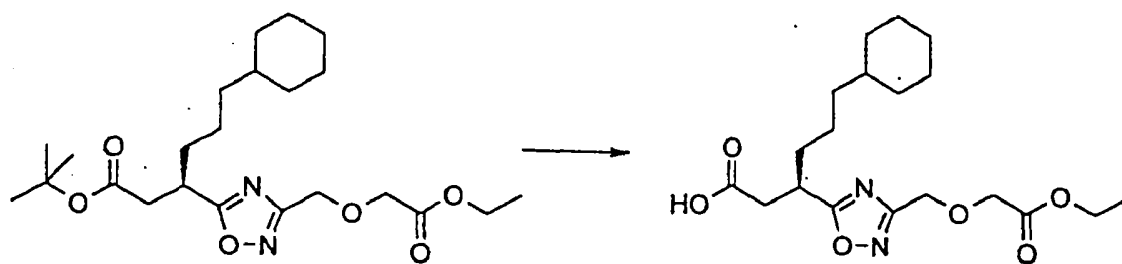
MS: 461 (MNa^+)

Analýza: zistené, C, 62,87; H, 8,77; N, 6,39%; $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$
vyrátané C, 62,99; H, 8,73; N, 6,39%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 8 7

(3R)-6-Cyklohexyl-3-{3-[(2-etoxy-2-oxoetoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(2-etoxy-2-oxo-etoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoátu (z preparatívneho postupu 86) (500 mg, 1,08 mmol) v dichlórmetáne (7 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (3 ml). Získaná zmes sa 5 hodín mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu a dichlórmetánu. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : kyselina octová (100:0:0) - postupne až dichlórmetán : metanol : kyselina octová (90:10:1). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (374 mg).

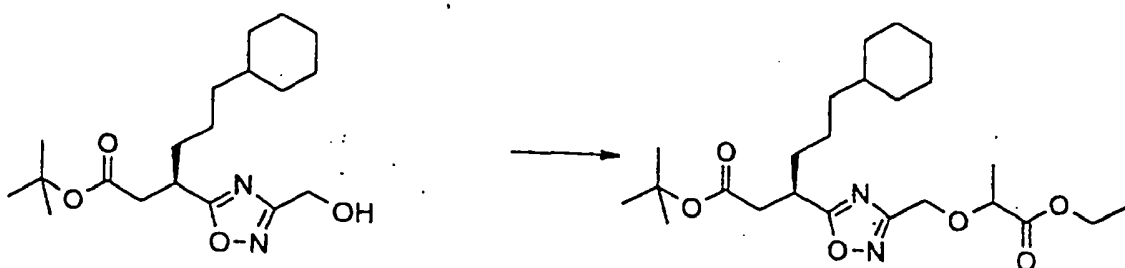
MS : 383 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 59,67; H, 7,91; N, 7,32%; $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$. 0,05 H_2O . 0,05 CH_2Cl_2 vyrátané C, 59,62; H, 7,90; N, 7,22%.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 8 8

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(2-etoxy-1-metyl-2-oxoetoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoát



Suspenzia hydridu sodného (60% suspenzia v minerálnom oleji 18 mg, 0,45 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (1 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s roztokom terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(hydroxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoátu (z preparatívneho postupu -85) (142 mg, 0,40 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (1 ml). Získaná zmes sa 0,5 hodiny mieša pod atmosférou dusíka, potom sa k nej pridá etyl-2-brómpropionát (37 μl , 0,33 mmol). Výsledná zmes sa mieša počas 2 dní, pričom sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a potom zriedi etylacetátom. Etylacetátová zmes sa premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etylacetát (99:1) až pentán : etylacetát (0:100). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (90 mg).

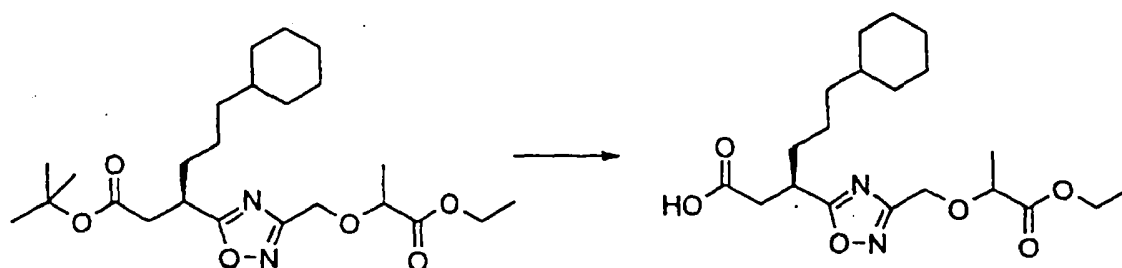
MS : 475 (MNa^+)

Analýza: zistené, C, 63,57; H, 8,93; N, 6,19%; $C_{24}H_{40}N_2O_6$
 vyrátané 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 8 9

(3R)-6-Cyklohexyl-3-{3-[(2-etoxy-1-metyl-2-oxoetoxy)-metyl]-
 1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(2-etoxy-1-
 metyl-2-oxoetoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoátu (z
 preparatívneho postupu 88) (480 mg, 1,06 mmol) v dichlór-
 metáne (8 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (3,5 ml).
 Získaná zmes sa 5 hodín mieša pri teplote miestnosti.
 Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa
 azeotropicky odparí z toluénu a dichlórmetánu. Olejovitý
 zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri
 použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : kyselina
 octová (100 : 0 : 0) - postupne až dichlórmetán : metanol :
 kyselina octová (95 : 5 : 0,5). Získa sa zlúčenina uvedená v
 nadpise vo forme bezfarebného oleja (395 mg).

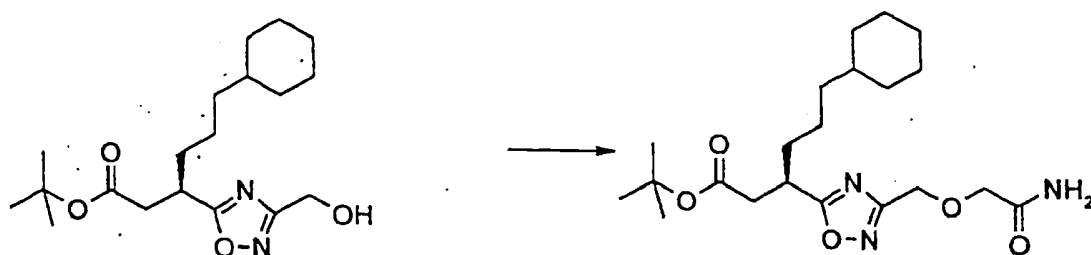
MS: 419 (MNa^+)

Analýza: zistené, C, 60,03; H, 8,21; N, 6,97%; $C_{20}H_{32}N_2O_6$. 0,2
 CH_2Cl_2 vyrátané 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 (11 H, m), 0,83 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 9 0

terc-Butyl-(3R)-3-{3-[(2-amino-2-oxoetoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-cyklohexylhexanoát



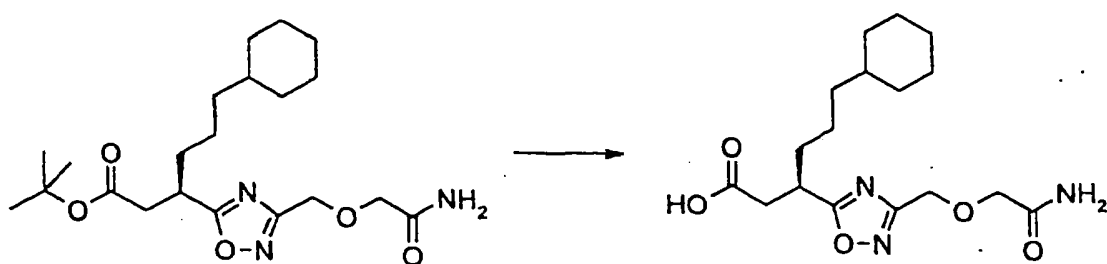
Suspenzia hydridu sodného (60% suspenzia v minerálnom oleji, 51 mg, 1,28 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (3 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s roztokom terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(hydroxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoátu (z preparatívneho postupu 85) (105 mg, 0,30 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (3 ml). Získaná zmes sa 30 minút mieša pod atmosférou dusíka, potom sa k nej pridá 2-brómacetamid (235 mg, 1,70 mmol). Reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti potom 15 hodín zahrieva na 40°C , ochladí a zriedi etylacetátom. Etylacetátová zmes sa premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Pevný zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etylacetát (99:1) až pentán : etylacetát (0:100). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (330 mg).

MS : 432 (MNa^+)

¹ H-NMR (CDCl₃) 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).

Preparatívny postup 91

(3R)-3-{3-[(2-Amino-2-oxoetoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-
-6-cyklohexylhexánová kyselina



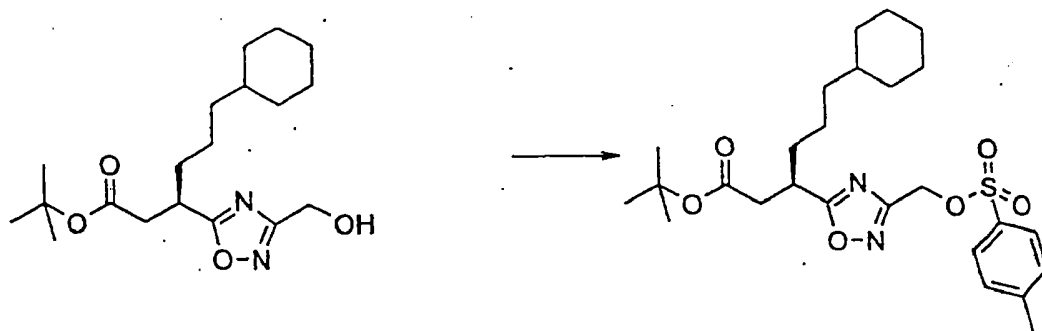
Roztok terc-butyl-(3R)-3-{3-[(2-amino-2-oxoetoxy)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}-6-cyklohexylhexanoátu (z preparatívneho postupu 90) (280 mg, 0,86 mmol) v dichlórmetáne (7 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (3 ml). Vzniknutá zmes sa 4 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu a dichlórmetánu. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : kyselina octová (100 : 0 : 0) postupne až dichlórmetán : metanol : kyselina octová (90 : 10 : 1). Získaný bezfarbý olej sa triture s dietyléterom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (155 mg).

MS: 376 (MNa⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 9 2

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(((4-metylfenyl)-sulfonyl]oxy)metyl)1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát



Suspenzia hydridu sodného (60% suspenzia v minerálnom oleji, 1,52 g, 38,00 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (30 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s roztokom terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(hydroxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoátu (z preparatívneho postupu 85) (13,40 g, 38,00 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (120 ml). Výsledná zmes sa mieša pod atmosférou dusíka počas 30 minút, potom sa k nej po častiach pridá p-toluénsulfonylchlorid (7,25 g, 38,00 mmol). Reakčná zmes sa počas 18 hodín nechá zahriať na teplotu miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte. Etylacetátový roztok sa premýje vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití dichlórmetánu ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (10,75 g).

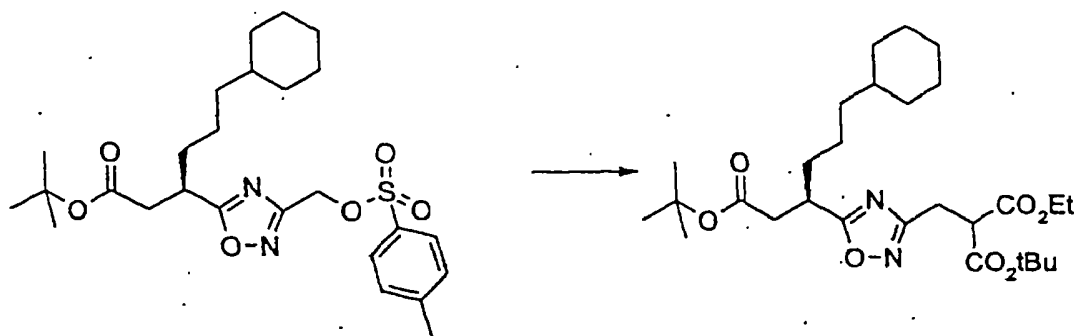
MS: 529 (MNa⁺)

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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 9 3

1-terc-Butyl-3-ethyl-2-((5-[(1R)-1-(2-terc-butoxy-2-oxoethyl)-4-cyklohexylbutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)malonát



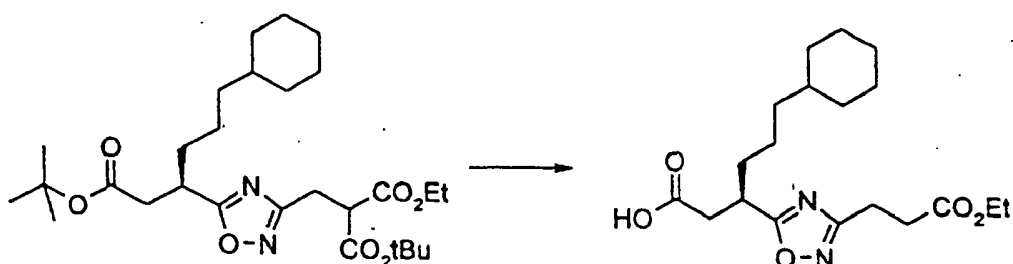
Suspenzia hydridu sodného (60% suspenzia v minerálnom oleji, 35 mg, 38,00 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (3 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s terc-butyletylmalonátom (13,40 g, 38,00 mmol). Výsledná zmes sa 5 minút mieša pod atmosférou dusíka, potom nechá zahriať na teplotu miestnosti a pridá sa k nej roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(((4-metyl-fenyl)sulfonyl]oxy)methyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoátu (z preparatívneho postupu 92) (400 mg, 0,78 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (3 ml). Vzniknutá zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte. Etylacetátový roztok sa premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (518 mg) s asi 70% čistotou, ktorý sa použije bez ďalšieho prečistenia.

MS: 546 (MNa⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 9 4

(3R)-6-Cyklohexyl-3-[3-(3-etoxy-3-oxopropyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánová kyselina



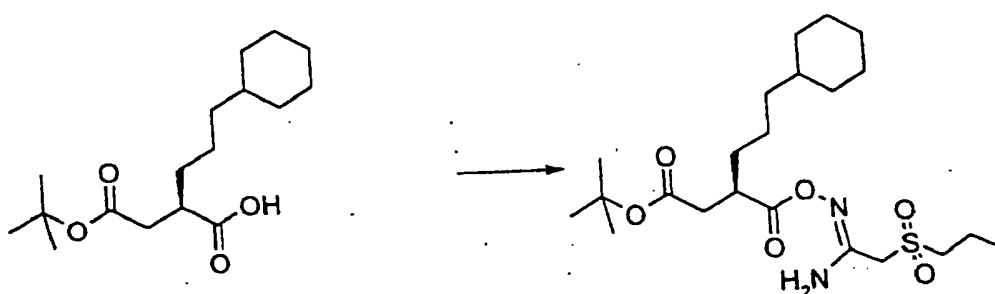
Roztok 1-terc-butyl-3-etyl-2-((5-[(1R)-1-(2-terc-butoxy-2-oxoetyl)-4-cyklohexylbutyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl)-malonátu (z preparatívneho postupu 93) (510 mg, 0,79 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (5 ml). Výsledná zmes sa 5 hodín mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa azeotrópicky odparí z toluénu. Pevný zvyšok sa rozpustí v xyléne (10 ml) a xylénový roztok sa 7 hodín zahrieva na 140°C . Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : izopropylalkohol : kyselina octová (95 : 5 : 0) - postupne až dichlórmetán : izopropylalkohol : kyselina octová (90 : 10 : 1). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (117 mg).

MS : 389 (MNa^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 9 5

terc-Butyl-(3R)-3-[[[[(Z)-1-amino-2-(propylsulfonyl)-etylidén]amino}oxy)karbonyl]-6-cyklohexylhexanoát



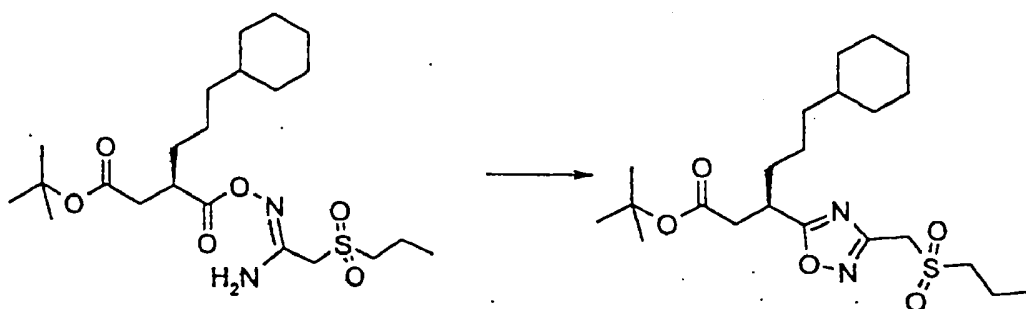
Roztok (2R)-2-(2-terc-butoxy-2-oxoetyl)-5-cyklohexylpentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (500 mg, 1,67 mmol), hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (354 mg, 1,85 mmol), N-metylmorfolínu (203 ml, 1,85 mmol) a hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (227 mg, 1,67 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) sa zmieša s (1Z)-N'-hydroxy-2-(propylsulfonyl)etánimidamidom (300 mg, 1,67 mmol). Reakčná zmes sa a 18 hodín mieša pri teplote miestnosti a zriedi vodou (10 ml). Vodná zmes sa 20 minút mieša. Vrstvy sa oddelia filtráciou cez filtračnú patrónu (5 μm). Organické rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltej pevnej látky (760 mg).

MS: 483 (MNa^+)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,62 (2H, brs), 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 9 6

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(propylsulfonyl)metyl]-
-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoát



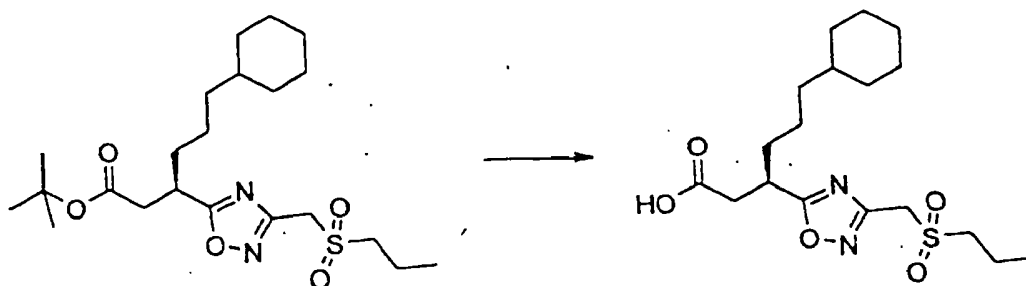
Roztok terc-butyl-(3R)-3-[[[(Z)-1-amino-2-(propylsulfonyl)etyliden]amino}oxy)karbonyl]-6-cyklohexylhexanoátu (z preparatívneho postupu 95) (760 mg, 1,60 mmol) v xyléne (15 ml) sa 28 hodín zahrieva na 130°C, ochladí na teplotu miestnosti a prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etylacetát (100 : 0) - postupne až pentán : etylacetát (70 : 30). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 9 7

(3R)-6-Cyklohexyl-3-{3-[(propylsulfonyl)metyl]-1,2,4-
-oxadiazol-5-yl}hexánová kyselina



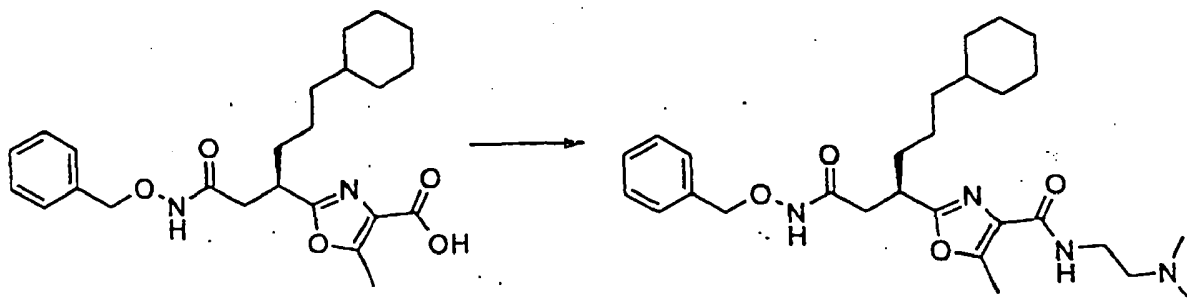
Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-{3-[(propylsulfonyl)metyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}hexanoátu (z preparatívneho postupu 96) (371 mg, 0,84 mmol) v chlorovodíku v 1,4-dioxáne (4M) (4 ml) sa 24 hodín mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Pevný zvyšok sa rozpustí v čerstvom chlorovodíku v 1,4-dioxáne (4M) a dioxánový roztok sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte. Etylacetátový roztok sa premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (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, obs), 1,75 (2H, m), 1,50-1,70 (7H, m), 1,05-1,30 (9H, m), 0,97 (3H, t), 0,80 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 9 8

2-((1R)-1-{2-[(Benzyloxy)amino]-2-oxoetyl}4-cyklohexylbutyl)-
-N-[2-(dimetylamino)etyl]-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxamid



Roztok 2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoetyl}-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxylovej kyseliny (z preparatívneho postupu 72) (200 mg, 0,47 mmol), N-metyl-

morfolínu (77 l, 0,70 mmol), hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (63 mg, 0,47 mmol) a hydrochloridu 1-(3-dimetylamino)propyl)-3-etylkarbodiimidu (134 mg, 0,70 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa zmieša s N,N-dimetyletyléndiamínom (56 l, 0,51 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti, zriedi dichlórmetánom a premyje vodou, nasýteným roztokom hydrogen-uhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetán : metanol : amoniak (94 : 4 : 0,4). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (216 mg).

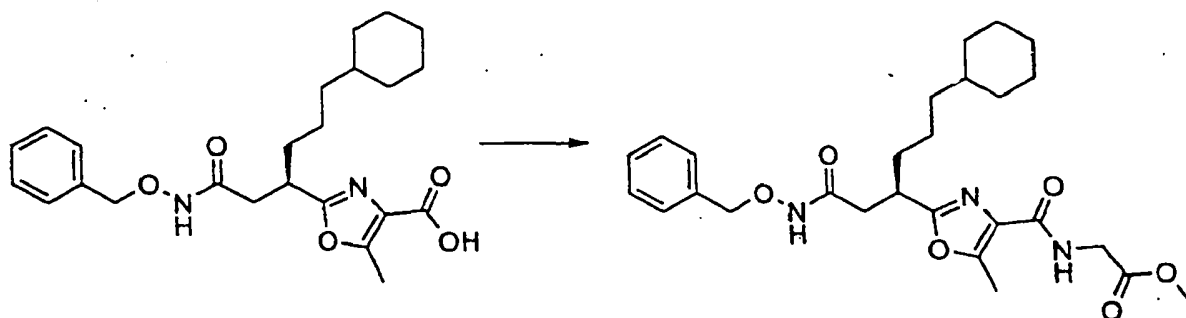
MS :499 (MH⁺).

Analýza: zistené, C, 67,24; H, 8,60; N, 11,25%; C₂₈H₄₂N₄O₄ vyrátané C, 67,44; H, 8,49; N, 11,24%.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,35 (5H, brs), 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 9 9

Metyl-([2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoetyl}-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-yl]karbonyl)amino)-acetát



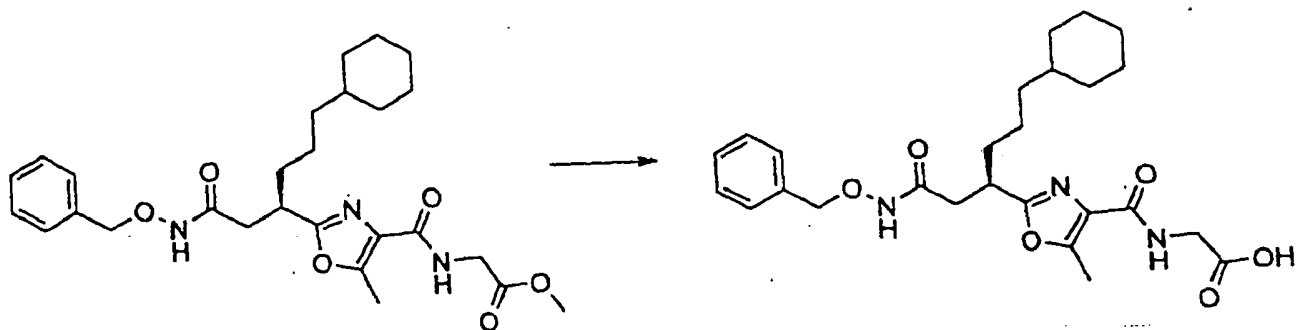
Roztok 2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-karboxylovej kyseliny (z preparatívneho postupu 72) (230 mg, 0,53 mmol), N-metylmorfolínu (61 l, 0,56 mmol), hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (68 mg, 0,53 mmol) a hydrochloridu 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (107 mg, 0,56 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa zmieša s roztokom hydrochloridu metylesteru glycínu (70 mg, 0,56 mmol) a N-metylmorfolínu (61 l, 0,56 mmol) v dichlórmetáne (2 ml). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti, zriedi dichlórmetánom a premyje vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu dichlórmetán : metanol : amoniak (100 : 0 : 0) - postupne až dichlórmetán : metanol : amoniak 98 : 2 : 0,2. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (160 mg).

MS: 522 (MNa^+)

1H -NMR ($CDCl_3$) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 0 0

(([2-((1R)-1-{2-[(Benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-yl]karbonyl)amino)octová kyselina



Roztok metyl-([2-((1R)-1-{2-[(benzyloxy)amino]-2-oxoethyl}-4-cyklohexylbutyl)-5-metyl-1,3-oxazol-4-yl]karbonyl)-amino)acetátu (z preparatívneho postupu 99) (158 mg, 0,32 mmol) v 1,4-dioxáne (5 ml) sa zmieša s roztokom hydroxidu sodného (1M) (470 l, 0,47 mmol). Výsledná zmes sa mieša počas 1 hodiny pod atmosférou dusíka a zriedi vodou. Vodná zmes sa premyje etylacetátom. Vodná vrstva sa okyslí pevnou kyselinou citrónovou a extrahuje etylacetátom. Organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (61 mg).

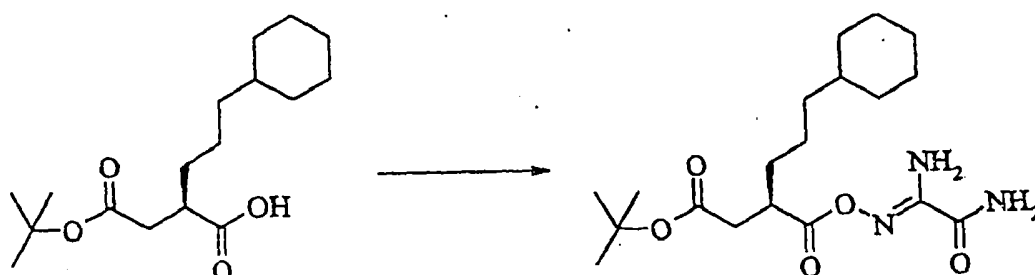
MS: 484 (M-H)⁻

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).

Presná hmotnosť: 486,26 (MH⁺).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 0 1

terc-Butyl-(3R)-3-[[[(Z)-1,2-diamino-2-oxoethylidén]-amino)oxy]karbonyl]-6-cyklohexylhexanoát



(R)-2-[2-(terc-Butoxy)-2-oxoethyl]-5-cyklohexylpentánová kyselina (z preparatívneho postupu 1) (3,47 g, 11,6 mmol) v dimetylformamide (21 ml) sa zmieša s 1,1'-karbonyldiimidazolom (1,97 g, 12,2 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša 1 hodinu pri

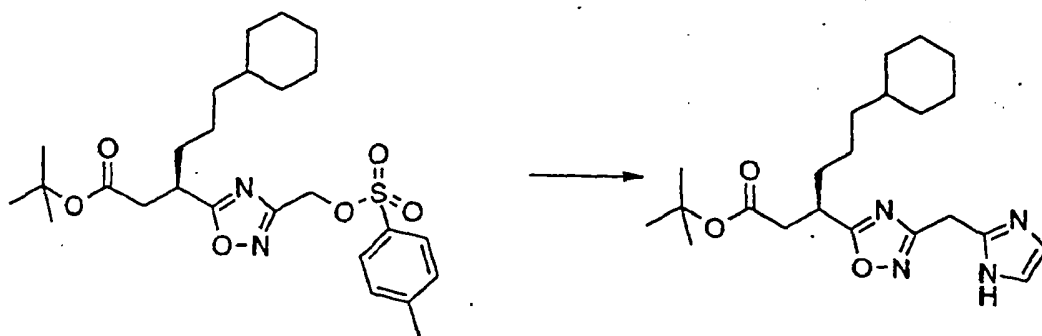
teplote okolia, potom sa k nej v jednej dávke pridá N-dimetylaminopyridín (1,43 g, 11,7 mmol) a potom 2-amino-2-(hydroxyimino)acetamid (1,25 g, 12,1 mmol, *Helv.Chim.Acta*; 47; 1964; 33-46). Získaná zmes sa 24 hodín mieša pri teplote miestnosti a rozdelí medzi etylacetát a 10% roztok kyseliny citrónovej v demineralizovanej vode. Vrstvy sa oddelia a vodná fáza sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa premyjú demineralizovanou vodou (4x) a vodným roztokom chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z n-hexánu. Zrazenina sa odfiltruje a vysuší za vákua. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebnej pevnej látky (3,30 g, 74% výťažok).

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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 0 2

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(1H-imidazol-2-ylmetyl)-
-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát



Roztok terc-butyl-1H-imidazol-1-karboxylátu (133 mg, 0,79 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (2 ml) sa ochladí na -78°C,

zmieša s n-butyllítium (2,5M v hexánoch, 320 μ l, 0,79 mmol). Výsledná zmes sa mieša pod atmosférou dusíka počas 1 hodiny, potom sa k nej pomaly pridá roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(((4-metylfenyl)sulfonyl)oxy)metyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoátu (z preparatívneho postupu 92) (400 mg, 0,79 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (2 ml). Zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, pri tejto teplote 18 hodín mieša a potom rozdelí medzi etylacetát (30 ml) a vodu (30 ml). Organická vrstva sa premyje ešte raz vodou (20 ml), vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme svetložltého oleja (307 mg).

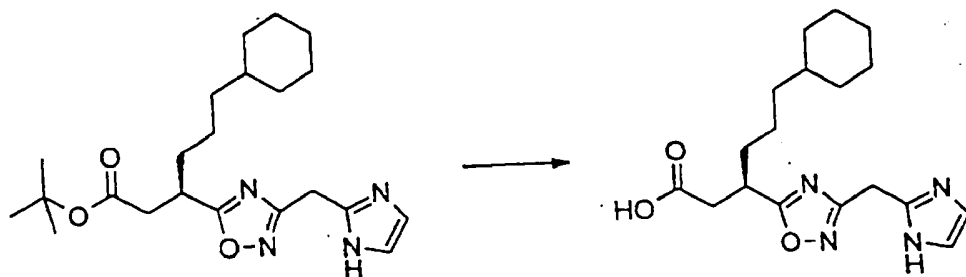
MS: 403 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 65,61; H, 8,91; N, 11,78%; $C_{22}H_{34}N_4O_3$
vyrátané 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 (IOH, m), 1,10-1,40 (12H, m), 0,88 (4H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 0 3

(3R)-6-Cyklohexyl-3-[3-(1H-imidazol-2-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánová kyselina



terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(1H-imidazol-2-ylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát (z preparatívneho postupu 102)

(530 mg, 1,32 mmol) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (10 ml). Výsledná zmes sa 1,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu (3x30 ml) a dichlórmetánu (2x30 ml). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (609 mg).

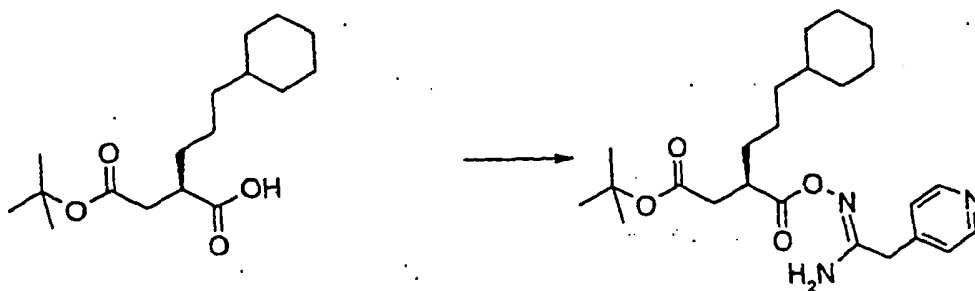
MS: 347 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 48,81; H, 5,61; N, 10,40%; $C_{18}H_{26}N_4O_3 \cdot 1,5 CF_3CO_2H \cdot 0,13H_2O$ vyrátané 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 0 4

terc-Butyl-(3R)-3-[[{[(Z)-1-amino-2-(4-pyridinyl)etyliden]-amino}oxy)karbonyl]-6-cyklohexylhexanoát



Roztok (2R)-2-(2-terc-butoxy-2-oxoetyl)-5-cyklohexylpentánovej kyseliny (z preparatívneho postupu 1) (500 mg, 1,67 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) sa zmieša s hydrochloridom 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (354 mg, 1,85 mmol), N-metylmorfolínom (203 μ l, 1,85 mmol) a hydrátom 1-hydroxybenzotriazolu (227 mg, 1,67 mmol). K vzniknutej zmesi sa pridá (1Z)-N'-hydroxy-2-(4-pyridinyl)etanimidamid (WO 9600720) (374 mg, 1,67 mmol) a potom N-metylmorfolín (369 μ l, 3,34 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti a zriedi

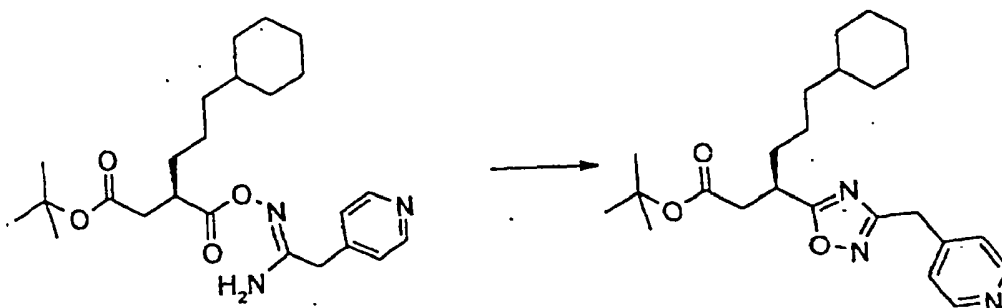
vodou (10 ml). Vodná zmes sa 20 minút mieša. Vrstvy sa oddelia filtráciou cez filtračnú patrónu (5 μ m). Organické rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (840 mg). Produkt sa v nasledujúcom stupni použije bez ďalšieho prečistenia.

MS: 454 (MNa^+)

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 0 5

terc-Butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(4-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát



Roztok terc-butyl-(3R)-3-[[[[(Z)-1-amino-2-(4-pyridinyl)etylidén]amino}oxy)karbonyl]-6-cyklohexylhexanoátu (z preparatívneho postupu 104) (840 mg, 1,60 mmol) v xyléne (15 ml) sa 4,5 hodiny zahrieva na 130°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etylacetát (90 : 10) - postupne až pentán : etylacetát (50 : 50). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (420 mg).

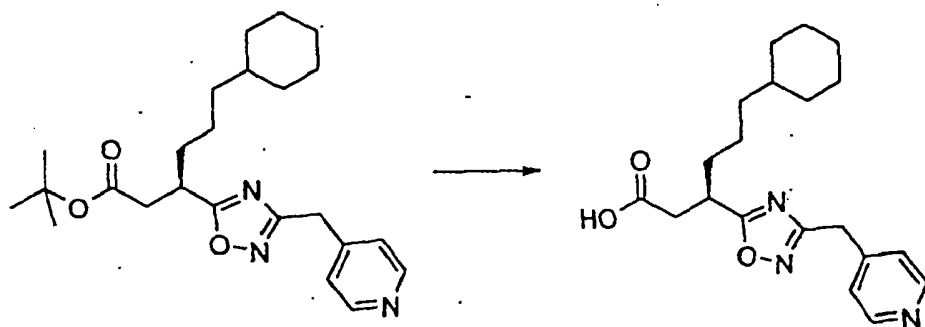
MS: 436 (MNa^+)

Analýza: zistené, C, 69,38; H, 8,69; N, 9,72%; $C_{24}H_{35}N_3O_3$. 0,1 EtOAc vyrátané C, 69,39; H, 8,45; N, 9,72%.

1H -NMR ($CDCl_3$) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 0 6

(3R)-6-Cyklohexyl-3-[3-(4-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(4-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoátu (z preparatívneho postupu 105) (400 mg, 0,97 mmol) v chlorovodíku v 1,4-dioxáne (4M) (5 ml) sa 24 hodín mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Pevný zvyšok sa rozpustí v čerstvom chlorovodíku v 1,4-dioxáne (4M) a vzniknutý roztok sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (390 mg).

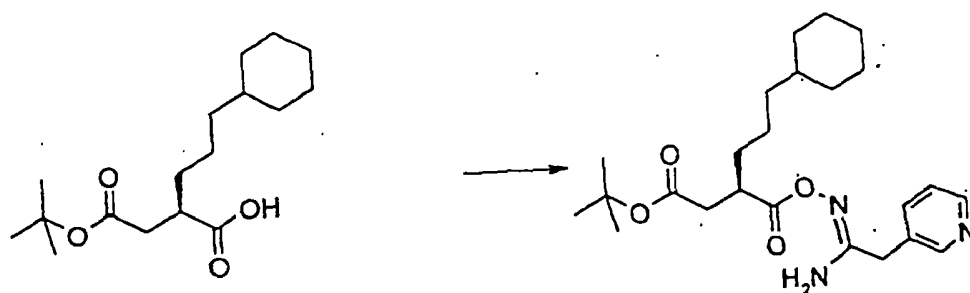
MS: 356 (M-H)⁻

Analýza: zistené, C, 59,65; H, 7,34; N, 9,62%; $C_{20}H_{27}N_3O_3$. HCl . 0,35 H₂O . 0,25 dioxán vyrátané C, 59,74; H, 7,33; N, 9,95%.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

Preparatívny postup 107

terc-Butyl-(3R)-3-[[[(Z)-1-amino-2-(3-pyridinyl)-etyliden]amino}oxy)karbonyl]-6-cyklohexylhexanoát



Roztok (2R)-2-(2-terc-butoxy-2-oxoetyl)-5-cyklohexylpentánová kyselina (z preparatívneho postupu 1) (500 mg, 1,67 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) sa zmieša s hydrochloridom 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (354 mg, 1,85 mmol), N-metylmorfolínu (203 μl , 1,85 mmol) a hydrátom 1-hydroxybenzotriazolu (227 mg, 1,67 mmol). K výslednej zmesi sa pridá (1Z)-N'-hydroxy-2-(3-pyridinyl)etánimidamid (WO 9600720) (374 mg, 1,67 mmol) a potom N-metylmorfolín (369 μl , 3,34 mmol). Reakčná zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti a zriedi vodou (10 ml). Vodná zmes sa 20 minút mieša. Vrstvy sa oddelia filtráciou cez filtračnú patrónu (5 μm). Organické rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (835 mg). Produkt sa použije v nasledujúcom stupni bez ďalšieho prečistenia.

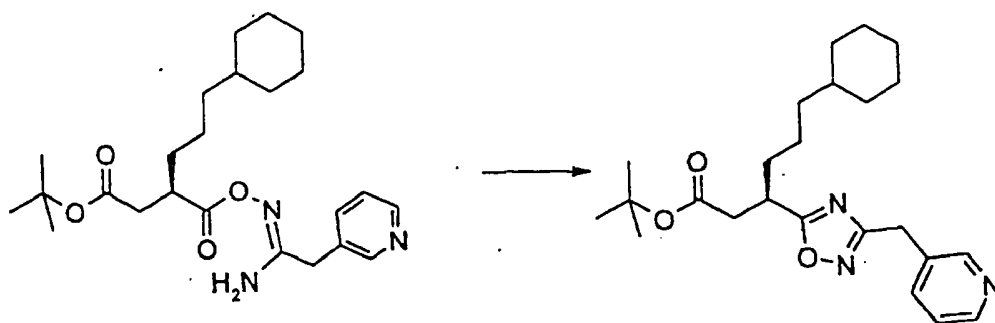
MS: 432 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 0 8

terc-Butyl-(3R-6-cyklohexyl-3-[3-(3-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoát



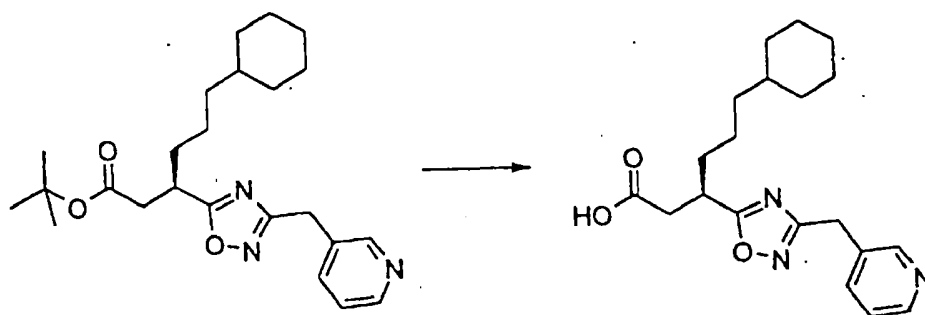
Roztok terc-butyl-(3R)-3-[[[(Z)-1-amino-2-(3-pyridinyl)-etylidén]amino}oxy)karbonyl]-6-cyklohexylhexanoátu (z preparatívneho postupu 107) (835 mg, 1,60 mmol) v xyléne (15 ml) sa 4,5 hodiny zahrieva na 130°C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etylacetát (90 : 10) - postupne až pentán : etylacetát (50 : 50). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (443 mg).

MS: 436 (MNa⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 0 9

(3R)-6-Cyklohexyl-3-[3-(3-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklohexyl-3-[3-(3-pyridinylmetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]hexanoátu (z preparatívneho postupu 108) (408 mg, 0,99 mmol) v chlorovodíku v 1,4-dioxáne (4M) (5 ml) sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti. Analýza pomocou chromatografie na tenkej vrstve ukáže, že reakcia prebehla z >90 %. K reakčnej zmesi sa pridá niekoľko kvapiek koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti ďalších 24 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. K zvyšku sa pridá čerstvá dávka chlorovodíka v 1,4-dioxáne (4M) (4 ml). Výsledná zmes sa 4 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a azeotropickou destiláciou s etylacetátom a dietyléterom. Olejovitý zvyšok sa vysuší pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (418 mg).

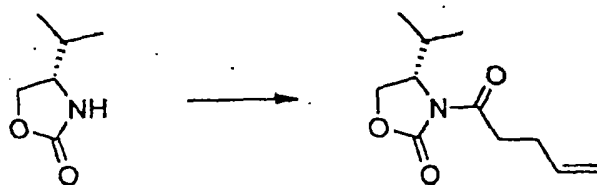
MS: 356 (M-H)⁻

Analýza: zistené, C, 59,07; H, 7,43; N, 8,71%; C₂₀H₂₇N₃P₃ . HCl. 0,4 H₂O . 0,7 dioxán vyrátané C, 59,17; H, 7,49; N, 9,08%.

¹H-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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 1 0

(4S)-4-Izopropyl-3-(4-pentenoyl)-1,3-oxazolidin-2-on



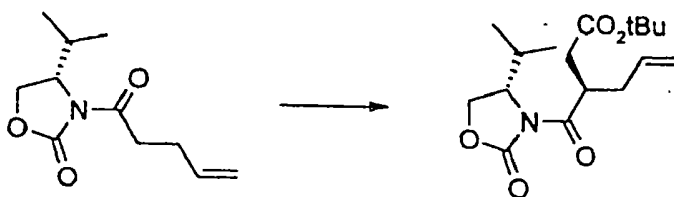
Roztok (4S)-4-izopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (26 g, 0,2 mol) v bezvodom tetrahydrofuráne (600 ml) sa pod atmosférou dusíka ochladí na -78°C a zmieša s n-butyllítom (2,5M v hexánoch, 80 ml, 0,2 mol), pričom sa teplota udržiava pod -65°C . Po dokončení prídavku sa reakčná zmes nechá zahriať na -55°C , pri tejto teplote 30 minút mieša, opäť ochladí na -78°C a po kvapkách zmieša s roztokom 4-pentenoylchloridu (23,7 g, 0,2 mol) v bezvodom tetrahydrofuráne (100 ml). Reakčná zmes sa 30 minút mieša pri -78°C , nechá zahriať na teplotu miestnosti a pridá sa k nej nasýtený vodný roztok chloridu amónneho (1 l). Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom (2x). Spojené organické extrakty sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etylacetát (100 : 0) - postupne až pentán : etylacetát (70 : 30). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 1 1

terc-Butyl-(3R)-3-[[(4S)-4-izopropyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]karbonyl]-5-hexenoát



Roztok (4S)-4-izopropyl-3-(4-pentenoyl)-1,3-oxazolidin-2-onu (z preparatívneho postupu 110) (36 g, 0,17 mol) v bezvodom tetrahydrofuráne (650 ml) sa pri -78°C počas 1,5 hodiny po kvapkách zmieša s nátriumbis(trimetylsilyl)amidom (1M) v tetrahydrofuráne (188 ml, 0,19 mol), pričom sa teplota udržiava pod -65°C . Vzniknutá zmes sa 30 minút mieša pri -78°C , nechá zahriať na teplotu miestnosti a naleje do nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho (500 ml). Výsledná zmes sa extrahuje dietyléterom. Organický extrakt sa premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Hnedá suspenzia sa triture s hexánom. Produkt sa odfiltruje a premyje chladným hexánom. Biela pevná látka sa vysuší pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 1 2

(2R)-2-(4,4-Dimetyl-2-oxopentyl)-4-penténová kyselina



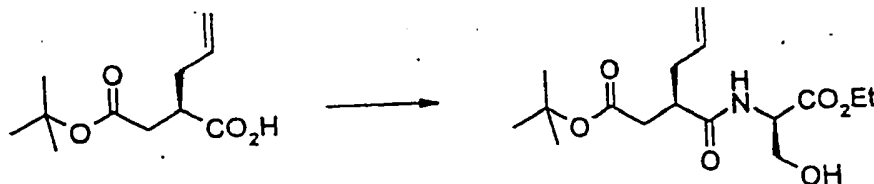
Roztok terc-butyl-(3R)-3-[(4S)-4-izopropyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]karbonyl}-5-hexenoátu (z preparatívneho postupu 111) (37,5 g, 0,11 mol) v 1,4-dioxáne (190 ml) sa pod atmosférou dusíka zmieša s roztokom monohydrátu hydroxidu lítneho (7,3 g, 0,17 mmol) vo vode (75 ml). Vzniknutá zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti a pridá sa k nej ďalší monohydrát hydroxidu lítneho (2,42 g, 0,06 mol). Získaná zmes sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Vodná vrstva sa okyslí kyselinou chlorovodíkovou (2M) (250 ml) a extrahuje etylacetátom. Organický extrakt sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi pentán : etylacetát (50 : 50) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 1 3

Etyl-(2S)-2{[(2R)-2-(4,4-dimetyl-2-oxopentyl)-4-pentenoyl]amino}3-hydroxypropanoát



Roztok (2R)-2-(4,4-dimetyl-2-oxopentyl)-4-penténovej kyseliny (z preparatívneho postupu 112) (15,91 g, 74,3 mmol), hydrátu 1-hydroxybenzotriazolu (11,00 g, 81,4 mmol), hydrochloridu etylesteru L-serínu (13,84 g, 81,6 mmol) a N,N-

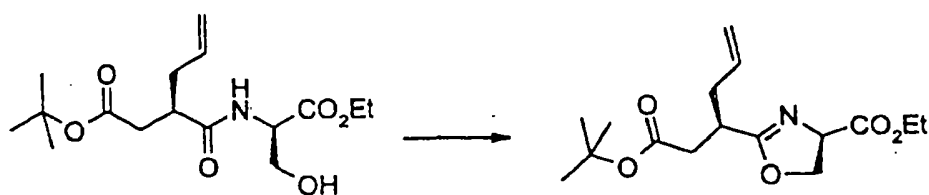
diizopropyletylamínu (27 ml, 156,0 mmol) v dichlórmetáne (280 ml) sa zmieša s hydrochloridom 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu (15,67 g, 81,7 mmol). Vzniknutá zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti pod atmosférou dusíka a potom zriedi dichlórmetánom. Dichlórmetánová zmes sa premyje vodou, vodnou kyselinou citrónovou (2M), nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným a prefiltruje. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme žltého oleja (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 1 4

Etyl-(4S)-2-[(1R)-1-(4,4-dimetyl-2-oxopentyl)-3-butenyl]-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-karboxylát



Roztok etyl-(2S)-2-[(2R)-2-(4,4-dimetyl-2-oxopentyl)-4-pentenoyl]amino-3-hydroxypropanoátu (z preparatívneho postupu 113) (23,8 g, 72,3 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (300 ml) sa pod atmosférou dusíka zmieša s hydrochloridovou soľou (metoxykarbonylsulfamoyl)trietylamóniumhydroxidu trietylamínu (43,5 g, 79,4 mmol). Výsledná zmes sa 1,5 hodiny zahrieva k spätnému toku, nechá schladnúť na teplotu miestnosti, prefiltruje a premyje etylacetátom. Filtrát sa skoncentruje

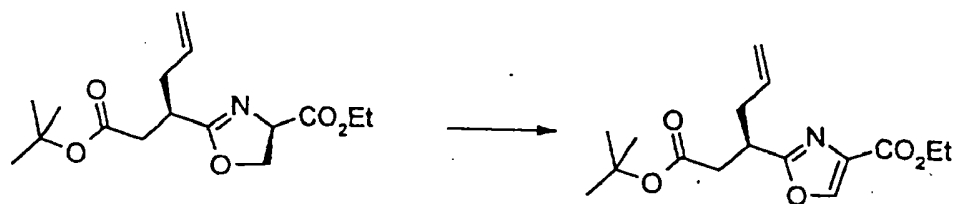
pri zníženom tlaku. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu hexán : dietyléter (80 : 20) - postupne až hexán : dietyléter (50 : 50). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (11,0 g).

MS: 312 (MH^+)

1H -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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 1 5

Etyl-2-[(1R)-1-(4,4-dimetyl-2-oxopentyl)-3-butenyl]-1,3-
-oxazol-4-karboxylát



Suspenzia bromidu meďného (50,6 g, 226,6 mmol) a hexametyléntetramínu (31,6 g, 225,5 mmol) v dichlórmetáne sa pod atmosférou dusíka zmieša s 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enom (33 ml, 220,7 mmol). Výsledná zmes sa ochladí na 0°C a pri použití kanyly zmieša s roztokom etyl-(4S)-2-[(1R)-1-(4,4-dimetyl-2-oxopentyl)-3-butenyl]-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-karboxylátu (z preparatívneho postupu 114) (17,6 g, 56,4 mmol) v dichlórmetáne (250 ml). Reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti a 18 hodín mieša, potom sa z nej pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa azeotropicky odparí s etylacetátom, rozpustí v etylacetáte a etylacetátový roztok sa premyje zmesou 0,880 amoniaku a nasýteného roztoku chloridu amónneho (2x), vodou, kyselinou chlorovodíkovou (2M) (3x), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a

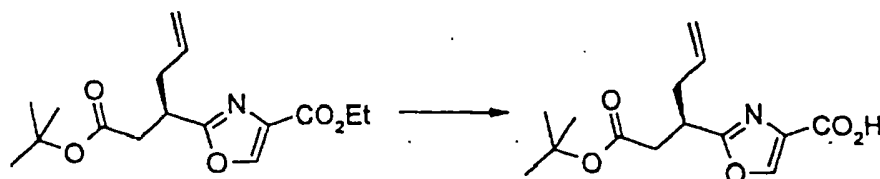
vodným roztokom chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu hexán : dietyléter (95 : 5) - postupne až hexán : dietyléter (50 : 50). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (11,5 g).

MS: 310 (MH^+)

1H -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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 1 6

2-[(1R)-1-(2-terc-Butoxy-2-oxoetyl)-3-butenyl]-1,3-oxazol-4-karboxylová kyselina



Pripravajú sa dve reakčné zmesi, každá s nasledujúcim zložením:

Roztok etyl-2-[(1R)-1-(4,4-dimetyl-2-oxopentyl)-3-butenyl]-1,3-oxazol-4-karboxylátu (z preparatívneho postupu 115) (4,0 g, 12,9 mmol) v 1,4-dioxáne (40 ml) a vode (20 ml) sa ochladí na 0°C a zmieša s monohydrátom hydroxidu lítneho (0,8 g, 19,0 mmol). Vzniknutá zmes sa 4 hodiny mieša pri 0°C, pridá sa k nej ďalší monohydrát hydroxidu lítneho (0,8 g, 19,0 mmol). Výsledná zmes sa 10 minút mieša pri 0°C. Dve reakčné zmesi sa spoja a rozdelia medzi etylacetát a vodu. Vodná vrstva sa zneutralizuje kyselinou citrónovou (16,3 g, 38,0 mmol) a extrahuje etylacetátom (3x). Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysušia

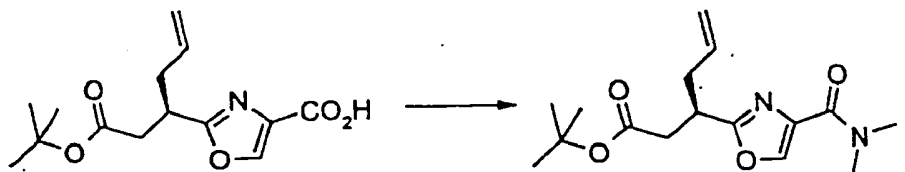
bezvodým síranom sodným, prefiltrujú a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (8,3 g).

MS: 282 (MH⁺)

¹H-NMR (CDCl₃) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 1 7

terc-Butyl-(3R)-3-4-[(dimetylamino)karbonyl]-1,3-oxazol-2-yl)-5-hexenoát



Roztok 2-[(1R)-1-(2-terc-butoxy-2-oxoetyl)-3-butenyl]-1,3-oxazol-4-karboxylovej kyseliny (z preparatívneho postupu 116) (10,77 g, 38,3 mmol) v dichlórmetáne (250 ml) sa pri 0°C zmieša s hydrátom 1-hydroxybenzotriazolu (5,75 g, 42,6 mmol), hydrochloridom dimetylamínu (3,45 g, 42,3 mmol) a N,N-diizopropyletylamínom (13 ml, 75,13 mmol) a potom hydrochloridom 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidu (8,10 g, 42,3 mmol). Reakčná zmes sa nechá zahriať na teplotu miestnosti, 20 minút mieša pod atmosférou dusíka a zriedi dichlórmetánom. Dichlórmetánová zmes sa premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodnou kyselinou citrónovou (10%), vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným a prefiltruje. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití elučného gradientu pentán : etylacetát (7 : 3) - postupne až pentán : etylacetát

(1 : 1). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (9,9 g).

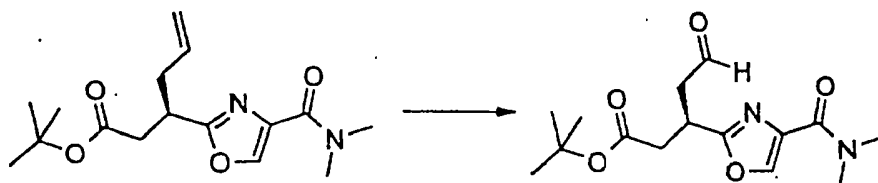
MS: 309 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 61,31; H, 7,89; N, 8,92%; $C_{16}H_{24}N_2O_4$. 0,2 H_2O vyrátané C, 61,60; H, 7,88; N, 8,98%.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 8,00 (1H, s), 5,70 (1H, m), 5,02 (2H, s + d), 3,40 (1H, m), 3,30 (3H, 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 1 8

terc-Butyl-(3R)-3-{4-[(dimetylamino)karbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}-5-oxopentanoát



Roztok terc-butyl-(3R)-3-{4-[(dimetylamino)karbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}-5-hexenoátu (z preparatívneho postupu 117) (1,0 g, 3,24 mmol) v acetóne (20 ml) a vode (20 ml) sa zmieša s oxidom osmičelým (2,5% hmotn.) v terc-butanole (500 μ l, 0,04 mmol). Výsledná zmes sa 5 minút mieša pri teplote miestnosti, potom sa k nej pridá jodistan sodný (2,13 g, 10,00 mmol). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša a potom rozdelí medzi etylacetát a vodný roztok tiosíranu sodného (20% hmotn.). Organická vrstva sa premyje vodou, (2x) a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným a prefiltruje. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (866 mg).

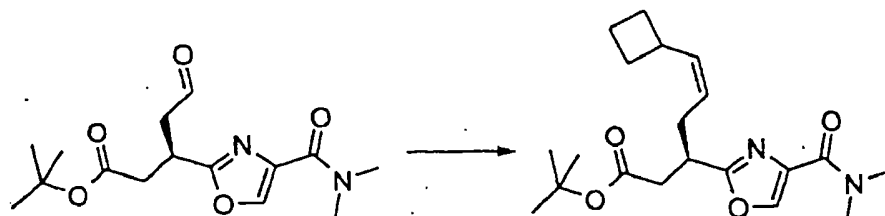
MS: 311 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 56,13; H, 7,13; N, 8,66%; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. 0,6 H_2O vyrátané 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 1 9

terc-Butyl-(3R,5Z)-6-cyklobutyl-3-{4-[(dimetylamino)-
karbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}-5-hexenoát



Suspenzia (cyklobutylmetyl)(trifenyl)fosfóniumbromidu (z preparatívneho postupu 122) (680 mg, 1,65 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (13 ml) sa pod atmosférou dusíka pri 0°C počas 5 minút zmieša s natriumbis(trimetylsilyl)amidom (1M) v tetrahydrofuráne (1,65 ml, 1,65 mmol). Žiarivo oranžová zmes sa 1 hodinu mieša pri 0°C , potom sa k nej pridá roztok terc-butyl-(3R)-3-{4-[(dimetylamino)karbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}-5-oxopentanoátu (z preparatívneho postupu 118) (428 mg, 1,38 mmol) v toluéne (4 ml). Reakčná zmes sa 30 minút mieša pri 0°C , počas ďalších 30 minút nechá zahriať na teplotu miestnosti a pridá sa k nej voda (2 ml). Rozpúšťadlá sa odstránia pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte. Etylacetátový roztok sa premyje zriedeným vodným roztokom vínanu sodnodraselného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným, prefiltruje a z filtrátu sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri

použití elučného gradientu hexán : etylacetát (9 : 1) - postupne až hexán : etylacetát (1 : 1). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (282 mg).

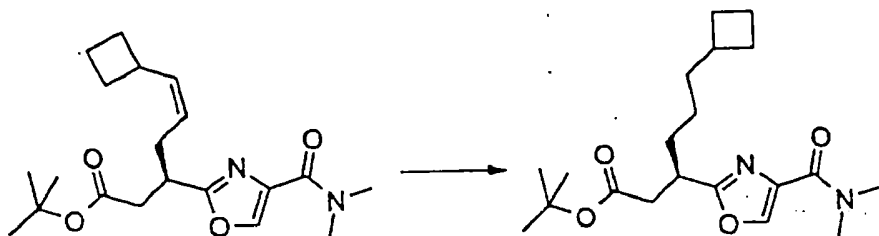
MS: 363 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 65,95; H, 8,35; N, 7,72%; $C_{20}H_{30}N_2O_4$. 0,1 H_2O vyrátané C, 65,95; H, 8,36; N, 7,69%.

1H -NMR ($CDCl_3$) 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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 2 0

terc-Butyl-(3R)-6-cyklobutyl-3-{4-[(dimetylamino)karbonyl]-
-1,3-oxazol-2-yl}hexanoát



Roztok terc-butyl-(3R,5Z)-6-cyklobutyl-3-{4-[(dimetylamino)karbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}-5-hexenoátu (z preparatívneho postupu 119) (260 mg, 0,72 mmol) v etanole (15 ml) sa zmieša s hydroxidom paladnatým (250 mg) a potom mravčanom amónnym (500 mg). Vzniknutá zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote spätného toku, nechá schladnúť na teplotu miestnosti a prefiltruje cez arbocel. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte. Etylacetátový roztok sa premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom sodným a prefiltruje. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom

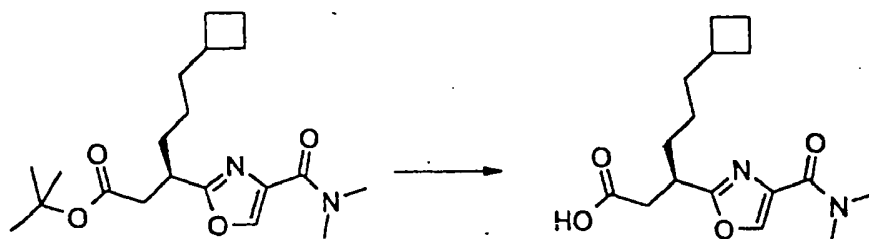
tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bezfarebného oleja (246 mg).

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 (11 H, m) 1,07 (2H, m).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 2 1

(3R)-6-Cyklobutyl-3-4-[(dimetylamino)karbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}hexánová kyselina



Roztok terc-butyl-(3R)-6-cyklobutyl-3-{4-[(dimetylamino)-karbonyl]-1,3-oxazol-2-yl}hexanoátu (z preparatívneho postupu 120) (240 mg, 0,66 mmol) v dichlórmetáne (4 ml) sa zmieša s trifluóroctovou kyselinou (1,2 ml). Výsledná zmes sa 4 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa azeotropicky odparí z toluénu a dichlórmetánu. Olejovitý zvyšok sa prečistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetánu, metanolu a kyseliny octovej (97 : 3 : 0,3) ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (161 mg).

MS: 309 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (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).

P r e p a r a t í v n y p o s t u p 1 2 2

(Cyklobutylmetyl)(trifenyl)fosfóniumbromid



Roztok (brómmetyl)cyklobutánu (4,5 ml, 0,04 mol) v toluéne (50 ml) sa zmieša s trifenylfosfínom (10,56 g, 0,04 mol). Vzniknutá zmes sa 2 dni mieša pri teplote spätného toku pod atmosférou dusíka, potom nechá schladnúť na teplotu miestnosti a zmieša s hexánom (50 ml). Rozpúšťadlo sa dekantuje a k zmesi sa pridá ďalší hexán. Rozpúšťadlo sa opäť dekantuje. Pevná látka sa premyje dietyléterom (2x) a vysuší pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise vo forme bielej pevnej látky (6,34 g).

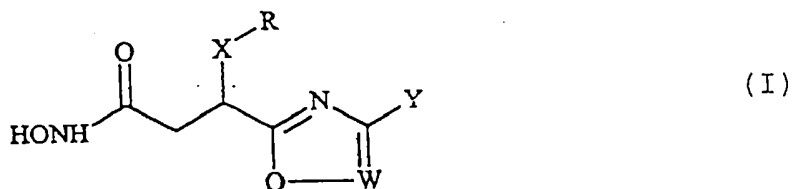
MS: 332 (MH^+)

Analýza: zistené, C, 67,13; H, 5,88; N, 0,00%; $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{PBr}$
vyrátané C, 67,16; H, 5,88; N, 0,00%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 7,65-7,90 (15H, m), 3,74 (2H, m), 2,62 (1H, br m), 1,60-1,80 (6H, m).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde

X predstavuje alkylén s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylén s 2 až 6 atómami uhlíka, z ktorých každý je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru;

R predstavuje arylskupinu alebo cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami fluóru;

W predstavuje dusík alebo skupinu CZ;

Y a Z predstavuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru skladajúceho sa z halogénu, skupiny $S(O)_pR^6$, OR^5 , $CONR^1R^2$, CO_2R^7 a arylskupiny; alkanoylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, alebo $CONR^1R^2$;

R^1 a R^2 predstavuje každý nezávisle vodík, cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, alkylskupinu s 1 až 4 atómami

uhlíka prípadne substituovanú cykloalkylskupinou s 3 až 8 atómami uhlíka, arylskupinou, skupinou CO_2H , CO_2R^5 a/alebo NR^3R^4 ; alebo R^1 a R^2 môžu byť brané dohromady spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, za vzniku štvor- až šesťčlenného heterocyklického kruhu, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo dva ďalšie kruhové heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, kyslíka a síry, pričom tento heterocyklický kruh je prípadne benzo- alebo pyridoanelovaný a je prípadne substituovaný alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, CO_2H , CO_2R^5 , arylskupinou a/alebo NR^3R^4 ;

R^3 a R^4 predstavuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu, alebo R^3 a R^4 môžu byť brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, za vzniku morfolínového, piperidínového, azetidínového alebo piperazínového, prípadne N-substituovaného alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, zvyšku;

R^5 predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú CO_2R^7 alebo CONR^3R^4 , alebo R^5 predstavuje arylskupinu;

R^6 predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu alebo arylskupinu;

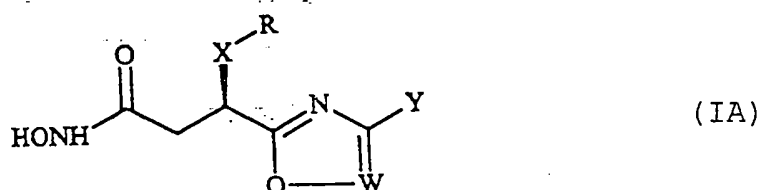
R^7 predstavuje atóm vodíka alebo R^6 ;

p predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;

aryl predstavuje mono- alebo bicyklický aromatický karbo-
cyklický alebo heterocyklický systém obsahujúci 5 až 10
kruhových atómov, vrátane až 3 heteroatómov zvolených z
dusíka, kyslíka a síry, ktorý, pokiaľ obsahuje kruhový
dusík, môže byť vo forme N-oxidu, pričom tento kruhový
systém je prípadne substituovaný až tromi substituentmi
nezávisle zvolenými zo súboru skladajúceho sa z
halogénu, alkylskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne
substituovanej jedným alebo viacerými atómami halogénu,
alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne
substituovanej jedným alebo viacerými atómami halogénu,
fenylskupiny, pyridylskupiny, skupiny CO_2H , CONR^3R^4 , CO_2 -
alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, NR^3R^4 ,
hydroxyskupiny a skupiny OC(O) -alkyl s 1 až 4 atómami
uhlíka v alkylovej časti;

a ich farmaceuticky vhodné soli a solváty, vrátane hydrátov, a
proliečivá týchto látok.

2. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa nároku
1, kde zlúčenina všeobecného vzorca I má stereochemiu
zodpovedajúcu všeobecnému vzorcu IA



3. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa
ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde W predstavuje
dusík.

4. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa nároku
1 alebo 2, kde X predstavuje skupinu CZ, a aspoň jeden z Y a Z

predstavuje vodík alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu.

5. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa nároku 4, kde W predstavuje skupinu CZ a Z predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami halogénu.

6. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa nároku 5, kde Z predstavuje vodík alebo metylskupinu prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami fluóru.

7. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa nároku 6, kde Z predstavuje vodík alebo metylskupinu.

8. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde X predstavuje lineárny alkylénový zvyšok s 2 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovaný jedným alebo viacerými atómami fluóru.

9. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R predstavuje cykloalkylskupinu s 3 až 8 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami fluóru.

10. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde Y predstavuje alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru skladajúceho sa z halogénu, $S(O)_pR^6$, OR^5 , $CONR^1R^2$, CO_2R^7 a arylskupiny, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu $CONR^1R^2$.

11. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde X predstavuje propylén.

12. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R predstavuje cyklobutylskupinu alebo cyklohexylskupinu prípadne substituovanú jedným alebo viacerými atómami fluóru.

13. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde Y predstavuje metyl-, izopropyl-, metoxymetyl-, 2-metoxýetylskupinu, skupinu (pyrolidino)COCH₂, fenylsulfonylmetyl-, 4-chlórfenoxymetyl-, (pyridin-2-yl)metyl-, (pyridin-3-yl)metyl-, (pyridin-4-yl)-metyl-, (imidazol-2-yl)metyl-, CO₂-alkyl s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti, CONH₂, skupinu CONH-alkyl, ktorej alkylová časť obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka a je prípadne substituovaná cykloalkylskupinou s 3 až 8 atómami uhlíka, arylskupinou alebo skupinou CO₂H alebo CO₂R⁵, skupinu CON-alkyl, ktorej alkylová časť obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka a je prípadne substituovaná cykloalkylskupinou s 3 až 8 atómami uhlíka, arylskupinou alebo skupinou CO₂H alebo CO₂R⁵, alebo skupinu CONR¹R², kde R¹ a R² sú brané dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, za vzniku štvor- až šesťčlenného heterocyklického kruhu, ktorý prípadne obsahuje jeden alebo dva ďalšie kruhové heteroatómy nezávisle zvolené z dusíka, kyslíka a síry a je prípadne benzo- alebo pyrido-anelovaný a prípadne substituovaný alkylskupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinou CO₂H, CO₂R⁵, arylskupinou alebo skupinou NR³R⁴.

14. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde R predstavuje cyklobutylskupinu alebo cyklohexylskupinu.

15. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa ktoréhokolvek z predchádzajúcich nárokov, kde Y predstavuje skupinu $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, CONH_2 , CONHCH_3 , $\text{CONH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)$, $\text{CONH}(\text{i-C}_3\text{H}_7)$, $(\text{cyklopropyl})\text{CH}_2\text{NHCO}$, $(\text{cyklobutyl})\text{-CH}_2\text{NHCO}$, $(2\text{-metoxyfenyl})\text{-CH}_2\text{NHCO}$, $(4\text{-metoxyfenyl})\text{CH}_2\text{NHCO}$, $(\text{pyridin-2-yl})\text{CH}_2\text{NHCO}$, $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $(4\text{-dimetylamino-piperidiny})\text{CO}$, $(3\text{-morfolinoazetidiny})\text{CO}$, $(4\text{-(pyridin-4-yl)-piperidino})\text{CO}$, $(\text{pyridin-2-yl})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}$, $\text{CON-}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $(3\text{-metoxykarbonylazetidiny})\text{CO}$, $(3\text{-karboxyazetidiny})\text{CO}$, metyl, izopropyl, metoxymetyl, 2-metoxyetyl, $(\text{pyrolidino})\text{COCH}_2$, fenyl-sulfonylmetyl, 4-chlórfenoxymetyl, $(\text{pyridin-2-yl})\text{metyl}$, $(\text{pyridin-3-yl})\text{metyl}$, $(\text{pyridin-4-yl})\text{metyl}$, $(\text{imidazol-2-yl})\text{metyl}$, benzylaminokarbonyl, piperidinokarbonyl, $(2,3\text{-dihydroizoindol-2-yl})\text{CO}$, $(1,2,3,4\text{-tetrahydroizochinolin-2-yl})\text{CO}$, morfolinokarbonyl, 4-metylpiperazinokarbonyl, $(5\text{-aza-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-yl})\text{CO}$ alebo N-metyl-benzylaminokarbonyl.

16. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa ktoréhokolvek z predchádzajúcich nárokov, kde R predstavuje cyklohexylskupinu.

17. Zlúčeniny, soli, solváty alebo proliečivá podľa ktoréhokolvek z predchádzajúcich nárokov, kde Y predstavuje skupinu CONH_2 , CONHCH_3 alebo $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$.

18. Zlúčenina alebo jej soľ alebo ich solvát alebo ich proliečivo všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde substituenty majú význam špecifikovaný v zlúčeninách uvedených v príkladoch uskutočnenia.

19. Zlúčenina podľa nároku 1 zvolená zo súboru skladajúceho sa z

5-{(1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl}-
-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamidu;

5-{(1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl}-N-
-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamidu;

5-{(1R)-4-cyklohexyl-1-[2-(hydroxyamino)-2-oxoethyl]butyl}-
-N,N-dimetyl-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamidu;

a ich solí a solvátov týchto zlúčenín.

20. Inhibítor PCP, ktorý je selektívny vzhľadom na MMP-1
a/alebo MMP-2 a/alebo MMP-9 a/alebo MMP-14.

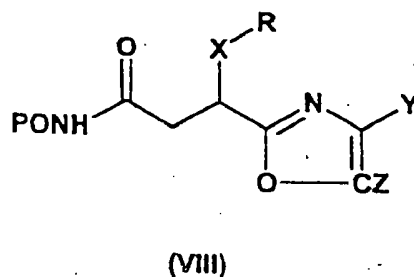
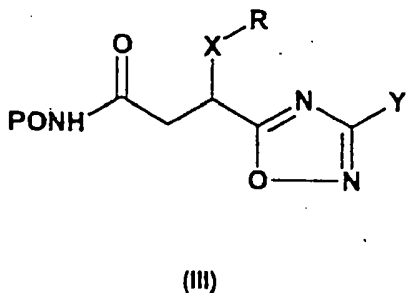
21. Látka podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov
na použitie v lekárstve.

22. Použitie látky podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 2, 3,
4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 a 20
na výrobu liečiva na liečenie stavu mediovaného PCP.

23. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a
t ý m , že obsahuje látku podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 2,
3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 a
20 a farmaceuticky vhodné riedidlo, nosič alebo adjuvans.

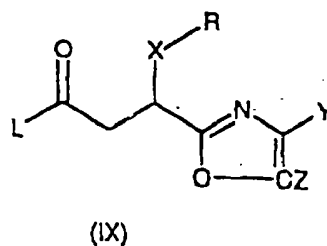
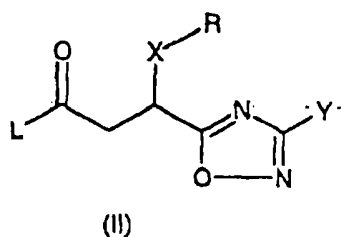
24. Spôsob liečenia stavu mediovaného PCP, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že sa pri ňom podáva terapeuticky
účinné množstvo látky podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 2, 3,
4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 a 20.

25. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I definova-
ných v nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že
zahŕňa deprotekciu zlúčeniny všeobecného vzorca III alebo VIII



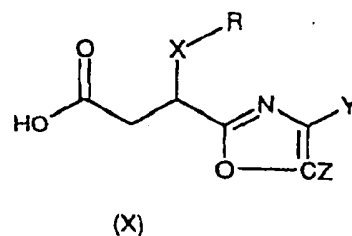
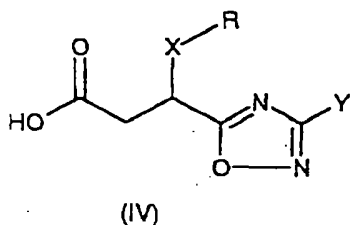
podľa toho, čo je vhodné, kde P predstavuje chrániacu skupinu kyslíka a ostatné všeobecné symboly majú význam uvedený v nároku 1.

26. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I definovaných v nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca II alebo IX



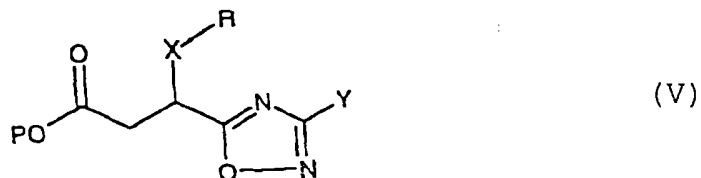
podľa toho, čo je vhodné, kde L predstavuje vhodnú odstupujúcu skupinu a ostatné všeobecné symboly majú význam uvedený v nároku 1, s hydroxylamínom alebo jeho soľou, v prípade potreby v prítomnosti bázy.

27. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca II alebo IX definovaných v nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca IV alebo X

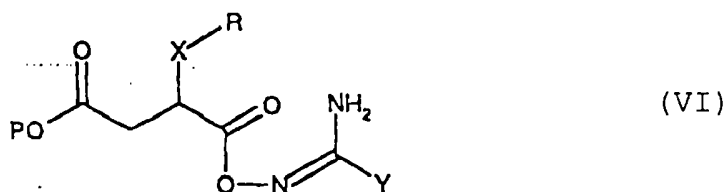


podľa toho, čo je vhodné, s vhodným aktivačným činidlom za účelom zavedenia zvyšku L.

28. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca V

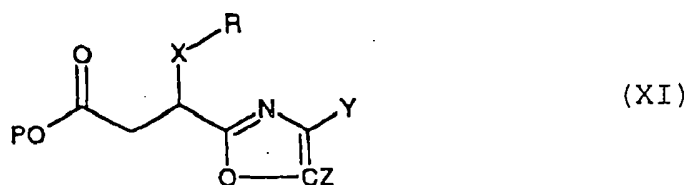


kde P predstavuje chrániacu skupinu kyslíka, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa vnútornú kondenzáciu
zlúčeniny všeobecného vzorca VI

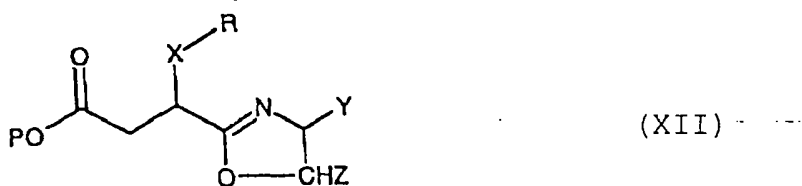


kde P predstavuje chrániacu skupinu kyslíka.

29. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca XI

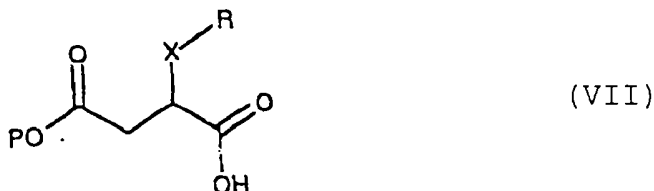


kde P predstavuje chrániacu skupinu kyslíka, v y z n a č u -
j ú c i s a t ý m , že zahŕňa dehydrogenáciu zlúčeniny
všeobecného vzorca XII



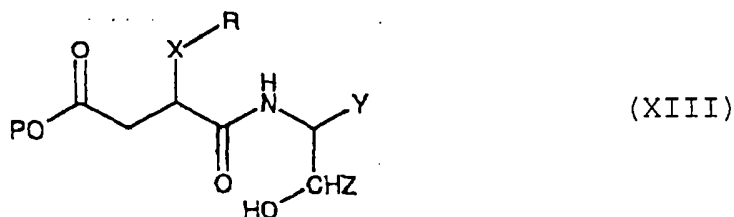
kde P predstavuje chrániacu skupinu kyslíka.

30. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca VI definovaných v nároku 28, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca VII



so zlúčeninou všeobecného vzorca $YC(=NOH)NH_2$.

31. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca XII definovaných v nároku 29, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa vnútornú kondenzáciu zlúčeniny všeobecného vzorca XIII



32. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca XIII definovaných v nároku 31, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa kondenzáciu zlúčeniny všeobecného vzorca VII definovanej v nároku 30 so zlúčeninou všeobecného vzorca $NH_2CH(Y)CH(Z)OH$.

33. Zlúčenina všeobecného vzorca II definovaného v nároku 26.

34. Zlúčenina všeobecného vzorca III definovaného v nároku 25.

35. Zlúčenina všeobecného vzorca IV definovaného v nároku 27.

36. Zlúčenina všeobecného vzorca V definovaného v nároku 28.

37. Zlúčenina všeobecného vzorca VI definovaného v nároku 28.

38. Zlúčenina všeobecného vzorca VII definovaného v nároku 30.

39. Zlúčenina všeobecného vzorca VIII definovaného v nároku 25.

40. Zlúčenina všeobecného vzorca IX definovaného v nároku 26.

41. Zlúčenina všeobecného vzorca XII definovaného v nároku 29.

42. (2R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánová kyselina.

43. (4S)-4-Benzyl-3-(5-cyklohexylpentanoyl)-1,3-oxazolidin-2-on.

44. terc-Butyl-3-([(4S)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]karbonyl)-6-cyklohexylhexanoát.

45. 2-[2-(terc-Butoxy)-2-oxoetyl]-5-cyklohexylpentánová kyselina.

46. 1-terc-Butylester 3-(dietoxyfosforyl)jantárovej kyseliny.

47. (E)-2-[2-(terc-Butoxy)-2-oxoethyl]-5-fenyl-2-penténová kyselina.

48. Cyklohexylamínová soľ (R)-2-[2-(terc-butoxy)-2-oxoethyl]-5-cyklohexylpentánovej kyseliny.