

**Pirrolidin-oxadiazol- és tiadiazol-származékok előállításak
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5

A találmány tárgya pirrolidin-oxadiazol- és tiadiazol-származékok gyógyászati hatóanyagként történő alkalmazásra, valamint az ilyen pirrolidin-oxadiazol-származékokat tartalmazó
10 gyógyszerkészítmények. A pirrolidinszármazékok koraszülés, koraszületés és fájdalmas menstruáció kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmasak. ~~A jelen találmány különösen olyan pirrolidin-származékokra vonatkozik, amelyek az oxitocin receptor hatását modulálják, előnyösen antagónizálják. Még előnyösebben, a vegyületek az oxitocin által közvetített betegségi állapotok, pl. ko-~~
15 ~~raszülés, koraszületés és fájdalmas menstruációs kezelésére és/vagy megelőzésére használhatók.~~ A találmány kiterjed továbbá az új pirrolidinszármazékokra és a vegyületek előállítására.

Az (I) általános képletben

20 A jelentése $-(C=O)-$, $-(C=O)-O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-CH_2-$;

B jelentése oxadiazol- vagy tiadiazolgyűrű;

R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-csoport;

25 R^1 a kapcsolódó oxigénatommal 3-8-tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűt képezhet, amely 1-2 további heteroatomot, mégpedig nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazhat, és amely adott esetben aril-, heteroaril- vagy 3-8-tagú telített vagy telítetlen cikloalkilgyűrűvel kondenzált;
30

R^2 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, 3-8-

tagú cikloalkil-, acil-, (1-6 szénatomos alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-csoport, ahol a cikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoportok 1-2 további cikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal lehetnek kondenzálva;

- 5 R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport.

PK

10

felvezető ábra - (I) ábr. képlet

**Pirrolidin-oxadiazol- és tiadiazol-származékok, előállításuk
és ezeket tartalmazó gyógyszerkezelések**
KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

A jelen találmány tárgya új pirrolidin-oxadiazol- és pirrolidin-
5 tiadiazol-származékok, különösen gyógyszerként történő alkal-
mazásra, valamint az ilyen pirrolidinszármazékokat tartalmazó
gyógyászati készítmények. Ezek a pirrolidinszármazékok hasz-
nosak koraszülés, koraszületés és fájdalmas menstruáció keze-
lésére és/vagy megelőzésére. A pirrolidinszármazékok előnyösen
10 módosító, mégpedig antagonistá hatást fejtenek ki az oxitocin
receptorra. Még előnyösebben, a fenti vegyületek oxitocin által
közvetített betegségi állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére
alkalmasak, ideértve a koraszülést, koraszületést és fájdalmas
menstruációt.

15 A szülészeti területén az egyik legjelentősebb probléma a ko-
raszülés és koraszületés kezelése, mivel ezek szerepelnek a
születés körüli megbetegedések és halálozások fő okaként.

A koraszülés kezelésére magnézium-szulfát és etanol alkal-
mazását javasolták. A magnézium-szulfát azonban 4-8 mg/dl
20 gyógyászati tartomány feletti plazmakoncentrációban gátolhatja a
szívműködést és neuromuszkuláris átvitelt, légúti depressziót és
szívreállást okozhat, ezért ez a szer alkalmatlan, különösen meg-
romlott vesefunkció esetén.

Az etanol hatásos a koraszülés megelőzésére, de nem csök-
25 kenti megfelelően a magzati légúti distress előfordulását. Tehát
feltehetően az etanol is negatív hatással van a magzatra.

Két további gyógyászati szer a következő csoportok vala-
melyikéhez tartozik:

- 30 a) β 2-adrenerg agonisták, vagy
- b) oxitocin antagonisták.

A β_2 -adrenerg receptor általában gátló hatást fejt ki azokban a sejtekben, ahol expresszálódik (izmok, szív, méh stb.). β_2 -adrenerg agonistákat használnak a receptor ezen gátló hatásának aktiválására. Így a β_2 -adrenerg agonisták szimpatomimetikumok, amelyek többek között gátolják a méhösszehúzódást. Ismert β_2 -adrenerg agonisták koraszülés kezelésére a ritodrin, terbutalin és albuterol.

A ritodrin, azaz (R*,S*)-4-hidroxi-.alfa.-[1-[[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amino]-etil]-benzol-metanol (US 3,410,944, N.V. Philips) a vezető β_2 -adrenerg agonista, de az anyában számos szív-érrendszeri és metabolikus mellékhatást okoz, beleértve a tachycardiát (kórosan szapora szívverés), megnövelt vesekiválasztást, hiperglikémiát (és visszaható hipoglikémiát a magzatban).

A terbutalin, azaz 5-[2-[(1,1-dimetil-etil)-amino]-1-hidroxi-etil]-1,3-benzol-diol (US 3,937,838, Draco) és az albuterol, azaz α^1 -[[[(1,1-dimetil-etil)-amino]-metil]-4-hidroxi-1,3-benzol-dimetanol (US 3,644,353, Allen and Hanburys) további β_2 -adrenerg agonisták és a ritodrinéhoz hasonló mellékhatásokat okoznak.

A koraszülés kezelésének újabb megközelítése az oxitocin agonisták alkalmazása.

Az oxitocin (OT) egy peptid hormon, és emlősnél méhösszehúzódást okoz szülés közben. A megfelelő oxitocin receptor hasonló a V1a és V2 vazopresszin receptorokhoz, és egy G protein-kapcsolt receptoron keresztül működik, foszfolipáz C aktiválásához kötődve, és megnő az IP_3 -ban, amely Ca^{2+} -t szabadít fel intracelluláris raktárakból. Az intracelluláris kalcium ezt követő megnövekedése a simaizom megnövelt összehúzódásához vezet miozin fény lánckináz aktiválása révén. Az oxitocin (OT) receptorok drámaian megnövekednek a terhesség folyamán. Az

OT receptorok koncentrációja összefüggést mutat a spontán méhtevékenységgel (M. Maggi és tsai, *J. Clin. Endocrinol Metabol*; 70; 1142, 1990). Az utóbbi néhány évben olyan bizonyítékok halmozódtak fel, amelyek azt sugallják, hogy az oxitocin
5 hormon számos emlősnél, így az embernél is a szülés fiziológiai kiváltója lehet. Ezenkívül az is valószínű, hogy az oxitocin ezt a hatást két különböző részben fejti ki:

- a méhizomzat közvetlen összehúzásával, és
- az összehúzó prosztaglandinok szintézisének és a méhbel-
10 hárttyából/peteburokból való felszabadulásának elősegítésével. Ezek a prosztaglandinok ezenkívül a méhnyak érési folyamatában is fontosak lehetnek.

Ezen mechanizmusok révén az (időre vagy idő előtt) történő szülés folyamatát a méh oxitocinnal szembeni megnövekedett ér-
15 zékenysége indítja el, ami részben az ebben a szövetben található oxitocin receptorok számának növekedéséből is következik.

Az oxitocin blokkolásával az oxitocin méhre gyakorolt direkt (összehúzó) és indirekt (fokozott prosztaglandin szintézis) hatá-
sát érhetjük el. Egy oxitocin blokkoló vagy agonista tehát felte-
20 hetően hatékonyabb lehet a koraszülés kezelésére, mint a jelenlegi módszerek.

Az atoziban, azaz az oxitocin-1-(3-merkaptó-propánsav)-2-(O-etil-D-tirozin)-4-L-treonin-8-L-ornitin egy ciklusos pentapeptid, amely a legjobban ismert OT antagonistá (WO 95/01368, Ferring
25 AB; *J. Reprod. Fertil.*, **101(2)**, 345-52 (angol) 1994; *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **170(2)**, 474-8 (angol) 1994). Az atozibanhoz hasonló peptid antagonisták alkalmazásának fő hátránya az alacsony orális biohosszáférhetőség, amely a bélben történő lebomlásból ered. Ezért parenterális adagolásra van szükség.

30 A WO 96/22775 és US-5,756,497 (Merck) sz. szabadalmi bejelentésekben is szerepelnek benzoxazinil-piperidinek vagy benzoxazinonok, mint OT receptor antagonisták. Az indanil-



piperidinek és tolil-piperazinokról Evans és tsai számolnak be (J. Med. Chem., 35, 3919 (1992)), mint orálisan szállítható OT antagonistákról.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek oxitocin
5 antagonisták és az oxitocin receptorhoz kötődnek. Ha az oxitocin
receptor a találmány szerinti vegyületek által kötődik, akkor az
oxitocin antagonizálódik azáltal, hogy receptorából blokkolódik,
így képtelen kifejteni biológiai vagy farmakológiai hatásait. A je-
len találmány szerinti vegyületek ezért hasznosak koraszülés és
10 koraszületés kezelésére és megelőzésére. A vegyületek alkalma-
sak továbbá a szülés leállítására a császármetszést megelőzően.
A találmány szerinti vegyületek különösen alkalmasak állatok,
előnyösen emlősök és leginkább ember oxitocinnal kapcsolatos
rendellenességeinek kezelésére és megelőzésére. A találmány
15 további célja olyan eljárás biztosítása, amellyel emlősök beteg-
ségi állapotaiban az oxitocin funkciói antagonizálhatók. A talá-
lmány célja továbbá olyan eljárás kifejlesztése, amellyel a kora-
szülés oxitocinnal kapcsolatos rendellenességei kezelhetők vagy
megelőzhetők azáltal, hogy az oxitocin receptorához való kötő-
20 dését antagonizáljuk.

A találmány szerinti vegyületek fájdalmas menstruáció ke-
zelésére is alkalmasak, amely a peteérési ciklusok alatti men-
zesszel kapcsolatos ciklusos fájdalomként definiálható. A fájdal-
lom méhösszehúzódásokból és iszchémiából ered, és valószínű-
25 leg a szekréciós endometriumban termelt prosztaglandinok hatá-
sa által közvetítődik. Minthogy az oxitocin antagonistá az
oxitocin közvetlen és közvetett hatásait is blokkolja a méhben,
ezért a jelen gyógymódoknál hatásosabban használható fájdal-
mas menstruáció kezelésére.

30 A következő bekezdésekben azokat a különböző kémiai cso-
portokat definiáljuk, amelyekből a találmány szerinti vegyületek

felépülnek, és a teljes leírás során ugyanúgy értelmezendők, ha-
csak kifejezetten másként nem adjuk meg.

Az "1-6 szénatomos alkilcsoport" jelentése egyértékű, 1-6
szénatomos alkilcsoport. Ilyen csoport lehet pl. a metil-, etil-, n-
5 propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil-, n-hexil-csoport
stb.

Az "aril" jelentése telítetlen, aromás, 6-14 szénatomos
karbociklusos csoport, amely egyetlen gyűrűből (pl. fenil) vagy
többszörösen kondenzált gyűrűből áll (pl. naftil). Előnyös
10 arilcsoport a fenil-, naftil-, fenantrenilcsoport stb.

Az "1-6 szénatomos aril" jelentése aril szubsztituenssel ren-
delkező 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. benzil-, fenetilcsoport
stb.

A "heteroaril" jelentése monociklusos heteroaromás, vagy
15 biciklusos vagy triciklusos kondenzált gyűrűs heteroaromás cso-
port. A heteroaromás csoport lehet pl. adott esetben
szubsztituált piridil-, pirrolil-, furil-, tienil-, imidazolil-, oxazolil-,
izoxazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, pirazolil-, 1,2,3-triazolil-, 1,2,4-
triazolil-, 1,2,3-oxadiazolil-, 1,2,4-oxadiazolil-, 1,2,5-oxadiazolil-,
20 1,3,4-oxadiazolil-, 1,3,4-triazinil-, 1,2,3-triazinil-, benzofuril-,
[2,3-dihidro]benzofuril-, izobenzofuril-, benztienil-, benzo-
triazolil-, izobenzotienil-, indolil-, izoindolil-, 3H-indolil-,
benzimidazolil-, imidazo[1,2-a]piridil-, benztiazolil-,
benzoxazolil-, kinolizinil-, kinazolinil-, ftalazinil-, kinoxalinil-,
25 cinnolinil-, naftiridinil-, pirido[3,4-b]piridil-, pirido[3,2-b]piridil-,
pirido[4,3-b]piridil-, kinolil-, izokinolil-, tetrazolil-, 5,6,7,8-
tetrahidrokinolil-, 5,6,7,8-tetrahidroizokinolil-, purinil-, pteridinil-,
karbazolil-, xantenil- vagy benzokinolilcsoport.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-heteroaril" jelentése heteroaril
30 szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-furil-
metil-, 2-tienil-metil-, 2-(1H-indol-3-il)-etil-csoport stb.

A "2-6 szénatomos alkenil" jelentése előnyösen 2-6 szénatomos alkenilcsoport, és legalább 1 vagy 2 telítetlen alkenil hellyel rendelkezik. Alkenilcsoportként előnyös az etenil- ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), n-2-propenil- (allil-, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)-csoport stb.

5 A "(2-6 szénatomos alkenil)-aril" jelentése aril szubsztituenst hordozó 2-6 szénatomos alkenilcsoport, pl. 2-fenil-vinil-csoport stb.

A "(2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril" jelentése heteroaril szubsztituenst hordozó 2-6 szénatomos alkenilcsoport, pl. 2-(3-piridinil)-vinil-csoport stb.

A "2-6 szénatomos alkinil" jelentése előnyösen 2-6 szénatomos alkinilcsoport, amely legalább 1-2 telítetlen alkinil hellyel rendelkezik, alkinilcsoportként előnyös az etinil- ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propargil- ($-\text{CH}_2\equiv\text{CH}$) -csoport stb.

15 A "(2-6 szénatomos alkinil)-aril" jelentése aril szubsztituenst hordozó 2-6 szénatomos alkinilcsoport, pl. fenil-etinil-csoport stb.

A "(2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril" jelentése heteroaril szubsztituenst hordozó 2-6 szénatomos alkinilcsoport, pl. 2-tienil-etinil-csoport stb.

20 A "3-8 szénatomos cikloalkil" jelentése 3-8 szénatomos telített karbociklusos csoport, amely egyetlen gyűrűből (pl. ciklohexil) vagy többszörösen kondenzált gyűrűkből (pl. norbornil) áll. Cikloalkilcsoportként előnyös a ciklopentil-, ciklohexil-, norbornilcsoport stb.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil" jelentése cikloalkil szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. ciklohexil-metil-, ciklopentil-propil-csoport stb.

30 A "heterocikloalkil" jelentése a fenti definíció szerinti 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, amelyben legfeljebb 3 szénatomot heteroatomok, mégpedig oxigén-, kénatom vagy NR helyettesíte-

nek, ahol R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport. Előnyös heterocikloalkilcsoport a pirrolidin-, piperidin-, piperazin-, 1-metil-piperazin-, morfolincsoport stb.

5 Az "(1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil" jelentése heterocikloalkil szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(1-pirrolidinil)-etil-, 4-morfolinil-metil-, (1-metil-4-piperidinil)-metil-csoport stb.

A "karboxil" jelentése $-C(O)OH$ csoport.

10 Az "(1-6 szénatomos alkil)-karboxi" jelentése karboxil szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-karboxi-etil-csoport stb.

Az "acil" jelentése $-C(O)R$ képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-,
15 heterocikloalkil-heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil-cikloalkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-
20 heterocikloalkil-csoport.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-acil" jelentése acil szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-acetil-etil-csoport stb.

Az "aril-acil" jelentése acil szubsztituenst hordozó arilcsoport, pl. 2-acetil-fenil-csoport stb.

25 A "heteroaril-acil" jelentése acil szubsztituenst hordozó heteroarilcsoport, pl. 2-acetil-piridil-csoport stb.

A "(3-8 szénatomos /hetero/cikloalkil)-acil" jelentése acil szubsztituenst hordozó 3-8-tagú cikloalkil- vagy heterocikloalkil-csoport.

30 Az "acil-oxi" jelentése $-OC(O)R$ képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-,

heterocikloalkil-heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-,
 5 (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-acil-oxi" jelentése acil-oxi szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(acetyl-oxi)-etil-csoport stb.

10 Az "alkoxi" jelentése -O-R csoport, ahol R jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-,
 15 (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-alkoxi" jelentése alkoxi szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-etoxi-etil-csoport stb.
 20

Az "alkoxi-karbonil" jelentése -C(O)OR képletű csoport, ahol R jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport.
 25

Az "(1-6 szénatomos alkil)-alkoxi-karbonil" jelentése alkoxi-karbonil szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(benzil-oxi-karbonil)-etil-csoport stb.
 30

Az "amino-karbonil" jelentése $-C(O)NRR'$ képletű csoport, ahol minden R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-,
5 heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport.

10 Az "(1-6 szénatomos alkil)-amino-karbonil" jelentése amino-karbonil szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(dimetil-amino-karbonil)-etil-csoport stb.

Az "acil-amino" jelentése $-NRC(O)R'$ képletű csoport, ahol mindegyik R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
15 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-acil-amino" jelentése acil-amino szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(propionil-amino)-etil-csoport stb.

25 Az "ureido" jelentése $-NRC(O)NR'R''$ képletű csoport, ahol mindegyik R, R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos
30 alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil-, (1-6

szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport, és ahol R' és R" együtt a kapcsolódó nitrogénatommal adott esetben 3-8-tagú heterocikloalkil-gyűrűt képeznek.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-ureido" jelentése ureido
5 szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(N'-metil-ureido)-etil-csoport stb.

A "karbamát" jelentése -NRC(O)OR' képletű csoport, ahol mindegyik R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos
10 alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil- vagy (1-
15 6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport.

Az "amino" jelentése -NRR' képletű csoport, ahol mindegyik R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-
20 6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil-, (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport, és ahol R és R' a kapcsolódó
25 lódó nitrogénatommal együtt adott esetben 3-8-tagú heterocikloalkil-gyűrűt képeznek.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-amino" jelentése amino szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(1-pirrolidinil)-etil-csoport stb.

30 Az "ammónium" jelentése pozitív töltésű -N⁺RR'R" képletű csoport, ahol mindegyik R, R' és R" jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szén-

atomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil-, (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport, és ahol R és R' együtt a kapcsolódó nitrogénatommal adott esetben 3-8-tagú heterocikloalkil-gyűrűt képeznek.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-ammónium" jelentése ammónium szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(1-pirrolidinil)-etil-csoport stb.

Az "ionizálható csoport" jelentése olyan csoport, amelyet pl. protonálással sóvá alakíthatunk. Az ionizálható/protonálható csoportra példaképpen említhető az amino- vagy szulfonilcsoport.

A "halogén" lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

A "szulfonil-oxi" jelentése $-\text{OSO}_2\text{-R}$ képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, halogénatommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. $-\text{OSO}_2\text{-CF}_3$ csoport, továbbá 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril- (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-szulfonil-oxi" jelentése szulfonil-oxi szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(metil-szulfonil-oxi)-etil-csoport stb.

A "szulfonil" jelentése $-\text{SO}_2\text{-R}$ képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, aril-, heteroaril-, 1-6 szénatomos alkil-, halogénatommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, pl. $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$

csoport, továbbá 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-szulfonil" jelentése szulfonil szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(metil-szulfonil)-etil-csoport stb.

A "szulfinil" jelentése -S(O)-R képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, halogénatommal szubsztituált alkil-, halogénatommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, pl. -SO-CF₃ csoport, továbbá 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-szulfinil" jelentése szulfinil szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(metil-szulfinil)-etil-csoport stb.

A "szulfanil" jelentése -S-R képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, halogénatommal szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, pl. -SO-CF₃ csoport, továbbá 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-

6 szénatomos alkil)-cikloalkil-, (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport. Előnyös szulfanilcsoport pl. a metil-szulfanil-, etil-szulfanil-csoport stb.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-szulfanil" jelentése szulfanil
5 szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(etil-szulfanil)-etil-csoport stb.

A "szulfonil-amino" jelentése $-NRSO_2-R'$ képletű csoport, ahol mindegyik R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6
10 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil-
15 vagy (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-szulfonil-amino" jelentése szulfonil-amino szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. 2-(etil-szulfonil-amino)-etil-csoport stb.

Az "amino-szulfonil" jelentése $-SO_2-NRR'$ képletű csoport,
20 ahol mindegyik R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkenil)-aril-, (2-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (2-6 szénatomos alkinil)-aril-, (2-6
25 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-csoport.

Az "(1-6 szénatomos alkil)-amino-szulfonil" jelentése amino-szulfonil szubsztituenst hordozó 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl.
30 2-(ciklohexil-amino-szulfonil)-etil-csoport stb.

"Szubsztituált vagy szubsztituálatlan": hacsak az egyes szubsztituenseknél másképpen nem jelezzük, a fenti csoportok,

pl. az alkil-, alkenil-, alkinil-, aril- vagy heteroaril-csoportok stb. adott esetben 1-5 alábbi szubsztituenssel lehetnek helyettesítve: 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, (1-6 szénatomos alkil)-aril-,
 5 (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil-, (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-, amino-, ammónium-, acil-, acil-oxi-, acil-amino-, amino-karbonil-, alkoxi-karbonil-, ureido-, karbamát-, aril-, heteroaril-, szulfinil-, szulfonil-, alkoxi-, szulfanil-csoport, halogénatom, karboxil-,
 10 trihalogén-metil-, ciano-, hidroxil-, merkaptó-, nitrocsoport stb. A fenti szubsztitúció olyan helyzetekre is vonatkozhat, ahol a szomszédos szubsztituensek gyűrűzáráson mennek keresztül, különösen ha szomszédos funkcionális szubsztituensekről van szó, és így pl. laktámokat, laktonokat, ciklusos anhidrideket, to-
 15 vábbá acetálokat, tio-acetálokat vagy aminálokat képeznek gyűrűzárással, például védőcsoport kialakítása érdekében.

A "gyógyászati lag elfogadható sók vagy komplexek" kifejezés az alábbi képletű vegyületek sóira vagy komplexeire vonatkozik, amelyek a kívánt biológiai hatást megőrzik. Ilyen sók lehetnek pl. a szervetlen savakkal, pl. sósavval, hidrogénbromiddal, kénsavval, foszforsavval, salétromsavval, valamint szerves savakkal, pl. ecetsavval, oxálsavval, borkősavval, borsostyánkősavval, almasavval, fumársavval, maleinsavval, aszkorbinsavval, benzoesavval, csersavval, pamoosavval, alginsavval,
 25 poliglutaminsavval, naftalinszulfonsavval, naftalin-diszulfonsavval, metánszulfonsavval és poli-galakturonsavval képezett savaddíciós sók. A vegyületeket adagolhatjuk a szakember számára ismert gyógyászati lag elfogadható kvaterner sók formájában is, ez különösen az $NR, R', R''^+ Z^-$ képletű kvaterner ammóniumsó lehet, ahol R, R' és R'' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil- vagy benzil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-
 30 6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, (1-6 szénatomos

alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, cikloalkil-, heterocikloalkil-csoport, és Z jelentése ellenion, pl. klorid, bromid, jodid, -O-alkil, toluolszulfonát, metilszulfonát, szulfonát, foszfát vagy karboxilát, pl. benzoát, szukcinát, acetát, glikolát, maleát, malát, fumarát, citrát, tartarát, aszkorbát, cinnamoát, mandeloát vagy difenil-acetát.

A "gyógyászatiilag hatásos származék" bármelyik olyan vegyület lehet, amely a páciensnek történő adagolásakor képes az itt leírt hatást közvetlenül vagy közvetve kifejteni.

10 Az "enantiomer felesleg" (ee) olyan termékekre utal, amelyeket aszimmetrikus szintézissel kapunk, azaz olyan szintézissel, amelyben nem racém kiindulási anyagok és/vagy reagensek szerepelnek, vagy a szintézis legalább egy enantioszelektív lépésből áll, ahol az egyik enantiomert legalább kb. 52 % ee feleslegben
15 kapjuk. Aszimmetrikus szintézis hiányában rendszerint racém termékeket kapunk, amelyek azonban szintén a találmány szerinti hatással rendelkeznek, mint OT-R antagonisták.

A találmány szerinti (I) általános képlet magában foglalja a tautomereket, geometriai izomereket és az optikailag aktív formákat, azaz enantiomereket, diasztereomereket és racém formákat, valamint a gyógyászatiilag elfogadható sókat is. Előnyös (I) általános képletű, gyógyászatiilag elfogadható sók a gyógyászatiilag elfogadható savakkal képezett savaddíciós sók, pl. hidroklorid, hidrogén-bromid, szulfát vagy biszulfát, foszfát vagy
20 hidrogén-foszfát, acetát, benzoát, szukcinát, fumarát, maleát, laktát, citrát, tartarát, glukonát, metánszulfonát, benzolszulfonát és para-toluolszulfonát sók.
25

A találmány (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol és -tiadiazol vegyületekre vonatkozik.

30 Az (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol- és tiadiazol-származékok módosítják, és különösen gátolják az OT-R funkciót, és közelebbről antagonizálják az oxitocin receptort. Amikor a



találmány szerinti vegyületek megkötik az oxitocin receptort, az oxitocin antagonizálódik azáltal, hogy receptorától elzáródik, így képtelen kifejteni biológiai vagy farmakológiai hatását. A találmány szerinti vegyületek tehát különösen hasznosak emlősök, elsősorban az ember oxitocinnal kapcsolatos rendellenességeinek kezelésére és/vagy megelőzésére.

A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők.

Ez a képlet magában foglalja a geometriai izomereket, optikailag aktív formákat, azaz az enantiomereket, diasztereomereket és racém formákat, valamint a gyógyászatilag elfogadható sókat. Az (I) általános képletű vegyület előnyös, gyógyászatilag elfogadható sói a gyógyászatilag elfogadható savakkal képezett savaddíciós sók, pl. hidroklorid, hidrogénbromid, szulfát vagy biszulfát, foszfát vagy hidrogén-foszfát, acetát, benzoát, szukcinát, fumarát, maleát, laktát, citrát, tartarát, glukonát, metánszulfonát (mezilát), benzolszulfonát és paratoluolszulfonát sók.

Az (I) általános képletben

A jelentése $-(C=O)-$, $-(C=O)-O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-C(=NH)-$, $-(C=O)-NH-$, $-(C=S)-NH$, $-CH_2-$, legelőnyösebben karbonilcsoport;

B jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált oxadiazol- vagy tiadiazolgyűrű;

R^1 jelentése adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált 2-6 szénatomos alkenil-, adott esetben szubsztituált 2-6 szénatomos alkinil-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heteroaril-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-aril-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-heteroarilcsoport, R^1 a kapcsolódó oxigénatommal együtt 3-8-tagú, adott esetben szubsztituált, telített vagy telítetlen hetero-



- ciklusos gyűrűt képezhet, amely tartalmazhat 1-2 további heteroatomot, mégpedig nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot, és amely adott esetben aril-, heteroaril- vagy 3-8 tagú telített vagy telítetlen cikloalkilgyűrűvel kondenzált; R^1 jelentése előnyösen hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, legelőnyösebben metilcsoport;
- 5 R^2 jelentése adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált 2-6 szénatomos alkenil-, adott esetben szubsztituált 2-6 szénatomos alkinil-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heteroaril-,
- 10 adott esetben szubsztituált telített vagy telítetlen, 3-8-tagú cikloalkil-, acil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-aril-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-csoport, ahol a cikloalkil- vagy aril- vagy
- 15 heteroarilcsoportok kondenzálva lehetnek 1-2 további cikloalkil- vagy aril- vagy heteroarilcsoporttal; legelőnyösebb az aril-, különösen a fenilcsoport, amely adott esetben például egy további fenilcsoporttal szubsztituált, és így bifenilcsoportot képez;
- 20 R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, előnyösen hidrogénatom.

Előnyös pirrolidinszármazékok azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, különösen $-CH_3$, A jelentése $-(C=O)-$, R^2 jelentése

25 adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heteroaril-, különösen bifenilcsoport.

Egy előnyös változat szerint B jelentése 1,2,4-oxadiazol szubsztituens, amely a pirrolidingyűrűhöz a (IIa) vagy (IIb) képlet szerint kapcsolódhat.

30

A (IIa) és (IIb) képletben R^7 jelentése hidrogénatom, szulfonil-, amino-, adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos



alkil-, adott esetben szubsztituált 2-6 szénatomos alkenil-, adott esetben szubsztituált 2-6 szénatomos alkinilcsoport, ahol az alkil-, alkenil- és alkinilláncok heteroatommal, mégpedig nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatommal lehetnek megszakítva, továbbá adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heteroaril-, adott esetben szubsztituált telített vagy telítetlen 3-8-tagú cikloalkil-, adott esetben szubsztituált heterocikloalkilcsoport, ahol a cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoportok kondenzálva lehetnek 1-2 további cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal, továbbá acil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-aril-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkenil)-aril-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkinil)-aril-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkenil)-cikloalkil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkenil)-heterocikloalkil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkinil)-cikloalkil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkinil)-heterocikloalkil-, adott esetben szubsztituált alkoxi-karbonil-, adott esetben szubsztituált amino-karbonil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-karboxil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-acil-, adott esetben szubsztituált aril-acil-, adott esetben szubsztituált heteroaril-acil-, adott esetben szubsztituált 3-8 szénatomos (hetero)cikloalkil-acil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-acil-oxi-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-alkoxi-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-alkoxi-karbonil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-acil-amino-, acil-



amino-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-
ureido-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-
karbamát-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-
amino-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-
5 ammónium-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-
szulfonil-oxi-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-
szulfonil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-
szulfinil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-
szulfanil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-
10 szulfonil-amino-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos
alkil)-amino-szulfonil-, hidroxilcsoport, halogénatom és
cianocsoport.

Egy előnyös változat szerint R^7 jelentése ionizálható (még-
pedig protonálható) csoport.

15 R^7 jelentése különösen karboxil- vagy aminocsoport.

Egy másik változat szerint R^7 jelentése a fenti csoportok
bármelyike, amely legalább egy karboxil- vagy aminocsoportot
hordoz. Előnyös ionizálható (protonálható) csoport a ciklusos
tercier amin (heterocikloalkil).

20 Még előnyösebb az (1-6 szénatomos alkil)-amino-,
heterocikloalkilcsoport, pl. piperazinok vagy piperidinek, továbbá
(1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-, amino-karbonil-, (1-6
szénatomos alkil)-amino-karbonil-, (1-6 szénatomos alkil)-acil-
amino-, (1-6 szénatomos alkil)-szulfonil-, (1-6 szénatomos alkil)-
25 karboxil-csoport. Legelőnyösebb a dimetil-amino-metil-, 2-
(dimetil-amino)-etil-, 1-metil-3-piperidinil-, (4-acetil-1-piperazi-
nil)-metil-csoport.

Egy másik változat szerint B jelentése (IV) általános képletű
1,3,4-oxadiazol vagy ennek (III) általános képletű tautomerje.

30 A (III) és (IV) általános képletben X jelentése oxigén- vagy
kénatom, ahol a (IV) képlet esetében X vegyértékvonal is lehet.
Abban az esetben, ha X jelentése oxigén- vagy kénatom és R^8

jelentése hidrogénatom, a (IV) általános képletű vegyületek a (III) általános képletű megfelelő tautomereket jelentik.

A (IV) képletben R^8 jelentése hidrogénatom, adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkil-, adott esetben szubsztituált
 5 2-6 szénatomos alkenil-, adott esetben szubsztituált 2-6 szénatomos alkinil-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált heteroaril-, adott esetben szubsztituált telített vagy telítetlen 3-8-tagú cikloalkilcsoport, amely adott esetben legalább egy, pl. 1-3 heteroatomot, mégpedig nitrogén-, oxigén- és/vagy
 10 kénatomot tartalmaz, továbbá acil-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-aril-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkenil)-aril-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, adott esetben szubsztituált alkoxi-
 15 karbonil-, karboxil-amid-, adott esetben szubsztituált 1-6 szénatomos alkoxi-, adott esetben szubsztituált aril-oxi-, adott esetben szubsztituált heteroaril-oxi-csoport, halogénatom, ciano-, adott esetben szubsztituált (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-, adott esetben szubsztituált aril-karbonil- vagy heteroaril-karbonil-
 20 , adott esetben szubsztituált telített vagy telítetlen (4-8 szénatomos cikloalkil)-karbonil-csoport, ahol a cikloalkil- vagy aril- vagy heteroarilcsoportok kondenzálva lehetnek 1-2 további cikloalkil- vagy aril- vagy heteroarilcsoporttal, és ahol az alkil-, alkenil-, alkinillánc heteroatommal, mégpedig nitrogén-, oxigén- vagy
 25 kénatommal lehet megszakítva.

Különösen előnyös pirrolidinszármazékok azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése $-(C=O)$, R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, R^2 jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, R^3 , R^4 , R^5 és R^6 mindegyike hidrogénatom, és
 30 B jelentése (IIa), (IIb), (III) vagy (IV) általános képletű oxadiazol.

Legelőnyösebbek azok az (I) általános képletű pirrolidinszármazékok, ahol A jelentése $-(C=O)$, R^1 jelentése metilcsoport,

R^2 jelentése adott esetben szubsztituált aril- vagy adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport, R^3 , R^4 , R^5 és R^6 mindegyike hidrogénatom, és B jelentése (IIa), (IIb), (III) vagy (IV) általános képletű oxadiazol, különösen (IIa) vagy (IIb) képletű 1,2,4-oxadiazol.

Legelőnyösebb pirrolidinszármazékok azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol A jelentése $-(C=O)$, R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése bifenilcsoport, R^3 , R^4 , R^5 és R^6 mindegyike hidrogénatom, B jelentése (IIa), (IIb), (III) vagy (IV) általános képletű oxadiazol, különösen (IIa) vagy (IIb) képletű 1,2,4-oxadiazol.

Az (I) általános képletű vegyületek tartalmazhatnak egy vagy több aszimmetrikus központot, és így enantiomerek vagy diasztereomerek formájában létezhetnek. A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek egyedi izomerjeire vagy enantiomerjeire és ezek elegyeire is. Az (I) általános képletű pirrolidinszármazékok különösen előnyösen legalább 52 % ee feleslegben, előnyösen legalább 92-98 % ee feleslegben állíthatók elő.

Az (I) általános képletű vegyületek közül az alábbiakat említjük meg:

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;



- (3EZ,5S)-5-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-[(2-furil-metil)-szulfanil]-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)-etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(2-piridinil)-szulfanil]-metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(4-fluor-fenil)-10 -1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(2-tienil)-szulfanil]-metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[2-(3,5-dimetil-15 -1H-pirazol-1-il)-etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(metil-szulfonil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(5-metil-3-20 -izoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-tienil-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-[(2-furil-metil)-25 -szulfonil]-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-5-[3-(amino-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(RS)-hidroxi-(fenil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 30 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(1RS)-1-hidroxi-propil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(hidroxi-metil)-
-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(1S,2R)-2-
-hidroxi-ciklohexil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-
5 -oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-
-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3Z,5RS)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-
-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

10 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(4-piperidinil)-
-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(3RS)-piperi-
dinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(2RS)-piperi-
15 dinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-[(2'-klór[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-
-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-{[2'-(trifluor-
-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il]-karbonil}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

20 (3Z,5S)-1-[(2'-fluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-
-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-[(4'-fluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-
-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(1,2,4-oxadiazol-3-
25 il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3E,5S)-1-[(2'-fluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-
-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3E,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-
-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

30 (3Z,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-
-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;



- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(fenoksi-metil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-fenil-1,2,4-
-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 5 N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoksi-
-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-acetamid;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[4-(hidroxi-
-metil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(2-hidroxi-etil)-
10 -1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(2S)-2-hidroxi-2-
-fenil-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- {3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoksi-imino)-
-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil-formamid;
- 15 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(metoksi-metil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(2-fenoksi-etil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(2-metoksi-etil)-
20 -1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-5-[5-(1-acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-
-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(2-piridinil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 25 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(3-tienil)-1,2,4-
-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-etil-1,2,4-
-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-ciklopentil-1,2,4-
30 -oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-metil-1,2,4-
-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(RS)-hidroxi-
-(fenil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(1RS)-1-hidroxi-
-2-fenil-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(1R)-1-(dimetil-
-amino)-2-fenil-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-
oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(3-piridinil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 10 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(4-piridinil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-5-{5-[(4-acetil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-
-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-5-[3-(1-acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-
15 -([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-5-{5-[(4-acetil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-
-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoksi-
-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-3-(1-piperidinil)-
20 -propán-amid;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3S)-1-metil-
-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3R)-1-metil-
-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 25 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(6-hidroxi-3-
-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-
-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-5-{5-[(1S,2R)-1-amino-2-hidroxi-propil]-1,2,4-
30 -oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-
-metil-oxim;

- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3S)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3R)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 5 (3EZ,5RS)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(1-metil-3-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- terc-butyl-(3R)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-piperidin-karboxilát;
- 10 4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-2,6-piperazin-dion;
- (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3Z,5S)-1-[(2'-klór-4'-fluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-
- 15 -metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(1-metil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 20 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(1-metil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-5-{5-[(1S)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-
- 25 -pirrolidinil]-N-[3-(dimetil-amino)-propil]-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid;
- (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- terc-butyl-(3S)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-piperidin-
- 30 -karboxilát;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

5 (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

etil-5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-karboxilát;

10 (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-3-(dimetil-amino)-propán-amid;

15 terc-butil-4-(2-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-etil)-1-piperazin-karboxilát;

(3EZ,5S)-1-[(2'-klór-4'-fluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

20 (3EZ,5S)-1-[(4'-fluor-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[2-(dimetil-amino)-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

25 2-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-etil-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-acetát;

N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-2-(dimetil-amino)-acetamid;

30 (3EZ,5S)-1-[(2'-klór-4'-fluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

- (3EZ,5S)-5-{5-[(1S)-1-amino-2-terc-butoxi-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 5 terc-butil-4-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-piperidin-karboxilát;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(1-piperazinil-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 10 terc-butil-(4S)-4-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-butanoát;
- 4-{[(2S,4EZ)-2-(5-{[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-karbonil}-1,1'-bifenil;
- terc-butil-2-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-etil-karbamát;
- 15 2-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-etil-amino-acetát;
- (3E,5S)-1-[(2',4'-difluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 20 (3EZ,5S)-1-[(2',4'-difluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 4-{[(2S,4EZ)-2-(5-{(1S)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-karbonil}-1,1'-bifenil;
- 25 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-vinil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 4-{[(2S,4EZ)-2-(5-{(1S,2R)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-karbonil}-1,1'-bifenil;
- 30 (3Z,5S)-1-[(2',4'-difluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

terc-butil-4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-
-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-1-
-piperazin-karboxilát.

A találmány további tárgya az (I) általános képletű pirrolidin-
5 oxadiazol- vagy tiadiazol-származékok alkalmazása gyógyszer-
ként, különösen koraszülés, koraszületés kezelésére és/vagy
megelőzésére, császármetszés előtt a szülés leállítására, vala-
mint fájdalmas menstruáció kezelésére és/vagy megelőzésére.
Az (I) általános képletű vegyületek előnyösen az OT funkció mo-
10 dulálására alkalmasak, így különösen az oxitocin receptor által
közvetített rendellenességek kezelésére és/vagy megelőzésére
használhatók. Az ilyen kezelés magában foglalja az oxitocin re-
ceptor modulálását, mégpedig csökkentő szabályzását vagy
antagonizálását.

15 Közelebbről, a találmány szerinti vegyületek koraszülés, fáj-
dalmas menstruáció kezelésére és császármetszés előtt a szülés
leállítására használhatók.

A találmány további tárgya eljárás (I) általános képletű
pirrolidinszármazékok előállítására.

20 A találmány szerinti pirrolidinszármazékokat könnyen hoz-
záférhető kiindulási anyagokból állíthatjuk elő általános módsze-
rekkel és eljárásokkal. Magától értetődik, hogy ahol tipikus vagy
előnyös kísérleti körülményeket adunk meg (azaz reakcióhőmér-
séklet, idő, reagensek mólmennyisége, oldószerek stb.), ott más
25 kísérleti körülmények is alkalmazhatók, ellenkező megjegyzés
hiányában. Az optimális reakciókörülmények a használt speciális
reagensek vagy oldószerek függvényében változhatnak, de az
ilyen körülményeket a szakember rutinszerű optimalizációs eljá-
rásokkal meg tudja állapítani.

30 Az (I) általános képletű pirrolidinszármazékokat általában
többféle eljárással előállíthatjuk, oldat-fázisú és szilárd fázisú
kémiai protokollok egyaránt felhasználhatók.

Az egyik eljárás szerint az (I) általános képletű pirrolidinszármazékokat, ahol B jelentése (IIa) általános képletű 1,2,4-oxadiazol, a megfelelő (V) képletű karbonsav vegyületekből és (VI) képletű amid-oximokból állíthatjuk elő, ahol az R^1-R^7 és A szubsztituensek jelentése a fenti, jól ismert oldat-fázisú kémiai protokollok alapján, a példákban leírt módon és az 1. reakcióvázlat szerint.

A (VI) általános képletű amid-oxim komponenseket vagy kereskedelmi forrásokból szerezhethetjük be vagy a megfelelő (VII) képletű nitrilekből kapjuk oly módon, hogy az utóbbit hidroxil-aminnal kezeljük a szakember számára jól ismert standard körülmények között, a példák és a 2. reakcióvázlat szerint.

A (VII) általános képletű nitrileket vagy kereskedelmi forrásokból szerezhethetjük be, vagy pl. a megfelelő (VIII) általános képletű karbonsavakból kapjuk a szakember számára jól ismert bármilyen funkcionális csoport egymásba alakulási eljárással, amellyel egy karbonsavat a megfelelő nitrillé alakíthatunk (3. reakcióvázlat). Ez történhet például úgy, hogy (i) a (VIII) általános képletű karbonsavat megfelelő karbaldehiddé redukáljuk, majd a megfelelő oximmá alakítjuk, és az utóbbit a megfelelő (VII) általános képletű nitrillé dehidráljuk például N,N'-karbonil-diimidazol vagy hasonló reagensek alkalmazásával, vagy (ii) a (VIII) általános képletű karbonsavat a megfelelő primer karboxamiddá alakítjuk, majd a megfelelő (VII) általános képletű nitrillé dehidráljuk a szakember számára ismert standard körülmények alkalmazásával, az alábbi példák szerint.

Az (V) általános képletű pirrolidin-2-karbonsavakat (lásd 1. reakcióvázlat), ahol R^1-R^7 és A jelentése a fenti, a (IX) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő (X) képletű szubsztituált hidroxil-aminokkal történő reagáltatással, a példákban leírt és a 4. reakcióvázlatban bemutatott standard szintetikus módszerek alkalmazásával.

A (X) általános képletű vegyületeket vagy kereskedelmi forrásból szerezhethjük be, vagy (XI) képletű Boc-hidroxil-aminból és (XII) általános képletű alkilező szerekből ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) állíthatjuk elő standard szintetikus módszerekkel, az 5. reakcióvázlat és a

5 példák szerint.

A (IX) általános képletű ketovegyületeket, ahol R^1-R^7 és A jelentése a fenti, úgy állítjuk elő, hogy kereskedelembe kapható, megfelelően N-védett (XIII) általános képletű 4-hidroxil-prolint oxidálunk standard szintetizálási módszerek alkalmazásával, a

10 példák és a 6. reakcióvázlat szerint. Egy másik módszer szerint a (IX) általános képletű vegyületeket (V) általános képletű vegyületekből is előállíthatjuk az oxim-éter ketoncsoporttá történő átalakításával, pl. enyhe hidrolízis körülményei között, a példákban leírt módon. Ha ebben az esetben a (IX) általános képletű

15 ketovegyületeket ezután egy (X^*) képletű másik hidroxil-amin komponensnek tesszük ki a 6. reakcióvázlat szerint, akkor a teljes átalakítás $[(V) \rightarrow (IX) \rightarrow (V^*)]$ megfelel az R^1 felcserélésének az (V) általános képletű vegyületek oxim-éter csoportján belül. Az analóg oxim-éter egymásbaalakítás az (I) általános képletű végtermékek $[(I) \rightarrow (XIV) \rightarrow (I^*)]$ szintjén lehetséges, a 6.

20 reakcióvázlat szerint.

Egy másik eljárás szerint, az (I) általános képletű pirrolidinszármazékokat, ahol B jelentése (II) képletű 1,2,4-oxadiazol, előállíthatjuk a (XV) képletű megfelelő amid-oximsav

25 vegyületekből, ahol R^1-R^7 és A jelentése a fenti, valamint (VIII) képletű karbonsavakból, jól ismert oldat-fázisú kémiai protokollok alapján, a példákban leírtak és a 7. reakcióvázlat szerint.

A (XV) képletű amid-oxim vegyületeket a (XVI) képletű megfelelő nitrilekből kapjuk, ahol R^1-R^7 és A jelentése a fenti, oly módon, hogy az utóbbit hidroxil-ammal kezeljük a szakember számára jól ismert standard körülmények között, pl. a pél-

30



dákban és a 8. reakcióvázlatban bemutatottak alapján. Magukat a (XVI) képletű nitril komponenseket például a (V) képletű megfelelő karbonsavakból állíthatjuk elő, ahol R^1-R^7 és A jelentése a fenti, a szakember számára jól ismert funkcionális csoport egymásba alakítási módszerekkel, amelyeket a karbonsav megfelelő nitrillé történő alakítására szoktak használni. Ez történhet úgy, hogy (i) az (V) képletű karbonsavat a megfelelő karbaldehiddé redukáljuk, majd a megfelelő oximmá alakítjuk, és az utóbbit a megfelelő (XVI) képletű nitrillé dehidráljuk például N,N'-karbonil-diimidazol vagy hasonló reagensek alkalmazásával, vagy (ii) az (V) képletű karbonsavat a megfelelő primer karboxamiddá alakítjuk, majd a megfelelő (XVI) képletű nitrillé dehidráljuk a szakember számára jól ismert standard körülmények között, például a példákban leírtak alapján.

Az (I) általános képletű pirrolidinszármazékokat, ahol B jelentése (III) képletű és/vagy (IV) képletű 1,3,4-oxadiazol, a megfelelő (XVII) képletű hidrazid vegyületekből is előállíthatjuk, ahol R^1-R^7 és A jelentése a fenti, a gyakorló szakember számára jól ismert, oldat-fázisú kémiai protokollok alapján, például a példákban és a 9. reakcióvázlatban bemutatottak szerint. Így például az (I) általános képletű vegyületeket, ahol B jelentése (III) képletű 1,3,4-oxadiazol, úgy kapjuk, hogy a (XVII) képletű vegyületet CDI-vel vagy CS_2 -vel kezeljük bázikus körülmények között, és így a (X) képletű megfelelő termékeket kapjuk, ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom. Egy másik változat szerint a (XVII) képletű hidrazidot TMOF-fel, majd P_2O_5 -tel kezeljük refluxáló toluolban, és így kapjuk az (I) általános képletű vegyületeket, ahol B a (XIV) képletnek felel meg.

A (XVII) képletű hidrazid vegyületeket például az (V) képletű megfelelő karbonsavakból kaphatjuk, ahol R^1-R^7 és A jelentése a fenti, a megfelelő (XVIII) képletű metil-észtereken keresztül, majd az utóbbi hidrazinnal történő kezelésével a szakember



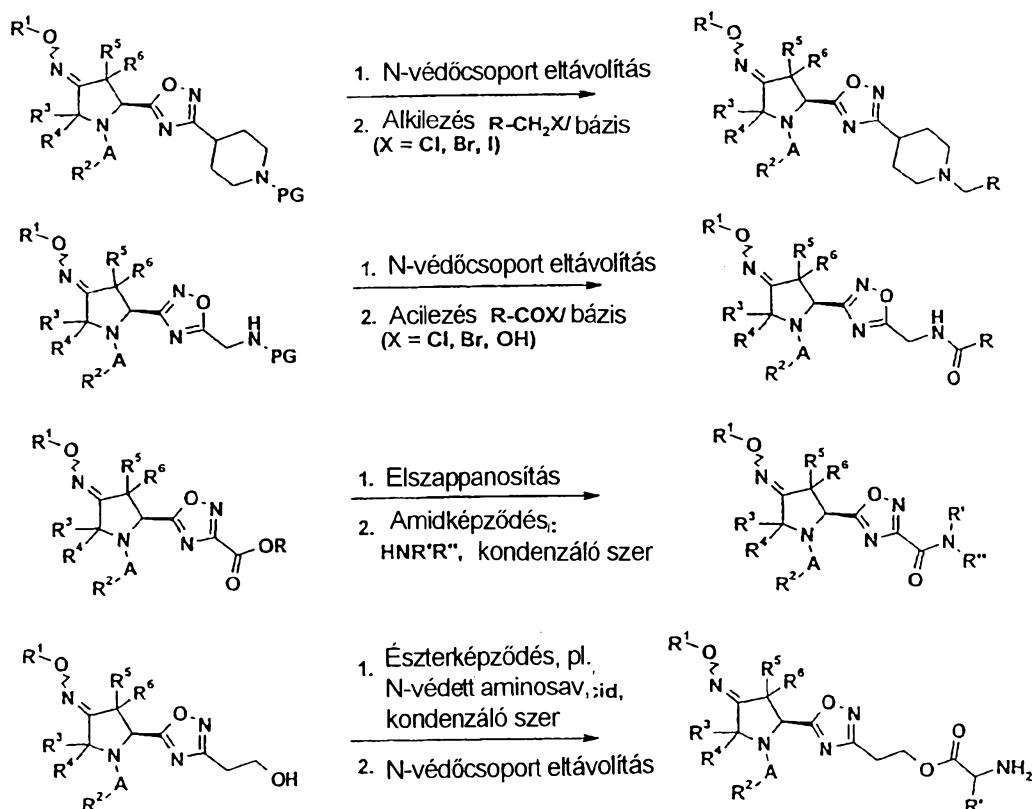
számára jól ismert standard körülmények között, a példákban és a 10. reakcióvázlatban bemutatottak alapján.

Az (I) általános képletű vegyületek, ahol R^1 - R^7 és A jelentése a fenti, így tehát az (V)/(XVIII) általános képletű
 5 prekursorokból állíthatók elő (1., 7-10. reakcióvázlat). Az (V)/(XVIII) általános képletű prekursorok rendszerint kezdetben védőcsoportot hordoznak a pirrolidingyűrű nitrogénatomjához, pl. Boc, Fmoc vagy más csoportot, a továbbiakban (V') és/vagy (XVIII') ($-A-R^2$ = védőcsoport, PG), a 11. reakcióvázlat szerint.
 10 Az (I) általános képletű végtermékek szintéziséhez az (V') és/vagy (XVIII') általános képletű N-védőcsoportokat rendszerint eltávolítjuk és megfelelő N-szubsztituenssel, pl. acilcsoporttal, $-C(O)-R^2$ vagy $-SO_2-R^2$ csoporttal helyettesítjük, például (XX) képletű acilező vagy szulfonáló szerrel. További (XX) képletű ve-
 15 gyületek a karboxilező szerek, szulfonáló szerek, szulfonamidáló szerek, imidáló szerek, amidáló szerek, tioamidáló szerek vagy alkilező szerek. A kívánt $-A-R^2$ képletű csoport kapcsolódása a pirrolidin nitrogénatomjához történhet akár az oxadiazol- vagy tiadiazolgyűrű képződése után, akár előtte (lásd a 11. reakció-
 20 vázlatot, A, illetve B, és a példákat). A szintézissor megfelelő kiválasztása az R^1 - R^8 szubsztituensek (különösen az R^7) természetétől függ. Előnyös (XX) képletű acilező szerek a (XXa) képletű savkloridok, amelyeket általában megfelelő tercier aminbázissal együtt alkalmazunk, vagy a (XXb) képletű karbon-
 25 sav, amelyet peptidkondenzáló szerrel, pl. DIC-vel vagy EDC-vel együtt alkalmazunk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol A jelentése $-(C=O)-O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-C(=NH)-$, $-(C=O)-NH$, $-(C=S)-NH$, $-CH_2$ képletű csoport, úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelően
 30 adaptált karboxilező szereket, szulfonáló szereket, szulfonamidáló szereket, imidáló szereket, amidáló szereket, tioamidáló szereket vagy alkilező szereket, pl. szulfonil-kloridot,

izocianátot, izotiocianátot, kloroformátot, szubsztituált alkil-halogenidet stb. alkalmazva szulfonamidot, karbamidot, tio-karbamidot, karbamátot, szubsztituált alkilszármazékokat stb. kapunk.

- 5 Egy további általános eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket átalakíthatjuk (I') általános képletű alternatív vegyületekké a szakember számára jól ismert megfelelő megvédési/védőcsoport eltávolítási/funkciós csoport egymásba alakítási módszerekkel a 12. reakcióvázlat szerint, ahol B' jelentése a
- 10 fentiek szerint szubsztituált B csoport, és a példákban leírtak alapján.





Egy további eljárás szerint az (I) általános képletű pirrolidinszármazékokat a 13. reakcióvázlatban bemutatott és a példákban leírt új szilárd-fázis protokoll szerint is előállíthatjuk. Így például a B helyén (IIa) képletű vegyületet tartalmazó (I) általános képletű vegyületek szilárd-fázis szintéziséhez az (V) általános képletű N-Boc-védett pirrolidinszármazékot nukleofilek által történő lehasításra hajlamos linkert hordozó gyantával, pl. Kaiser oximgyantával reagáltatunk a szakember számára ismert standard karbodiimid-közvetített kondenzálási körülmények alkalmazásával. Ha a Boc-védőcsoportot híg TFA-val DCM-ben vagy $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ -vel híg HOAC-ban és DCM-ben eltávolítjuk, (XXIV) képletű vegyületeket kapunk. Az utóbbi vegyületet (XX) általános képletű acilező szerekkel reagáltathatjuk, ahol az A és R^2 szubsztituens jelentése a fenti, kilépőcsoportként pedig LG-t használhatunk. Előnyös (XX) képletű acilező szerek a (XXa) képletű savkloridok, melyeket tercier aminbázissal együtt használunk, vagy a (XXb) képletű karbonsavak, melyeket peptidkondenzáló szerrel, pl. DIC-vel, EDC-vel, TBTU-val, DECP-vel stb. együtt használunk, és így (XXIII) általános képletű termékeket kapunk. Az A helyén karbonilcsoporttól eltérő csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket úgy kapjuk, hogy a (XX) képletű vegyületet a megfelelő funkciós csoportokat, pl. szulfonil-kloridot, izocianátot, izotiocianátot, klórhangyasavat, szubsztituált alkil-halogenidet stb. tartalmazó vegyületekkel helyettesítjük, és így szulfonamidot, karbamidot, tiokarbamidot, karbamátot vagy szubsztituált alkilszármazékot stb. kapunk. Az (I) általános képletű végtermékek előállításához a gyantához való kapcsolódást (VI) képletű amid-oximokkal történő nyújtott kezeléssel, majd pl. piridinnel való hűtéssel lehasítjuk. A 13. reakcióvázlatban ábrázolt körök a gyantagyöngyöket szimbolizálják, amelyekhez a megfelelő vegyületek kapcsolódnak a szilárd-fázis szintézis során. Egyéb (I) általános képletű származékokat



a 13. reakcióvázlat reakciósorának ismert módosításaival vagy variációival állítunk elő. A fent említett Kaiser oximgyantán kívül más megfelelő reagensek, mégpedig a szakember számára ismert gyanták is használhatók az (I) általános képletű vegyületek szilárd-fázis szintéziséhez.

A reakcióvázlatokban bemutatott reakciósorok (I) általános képletű enantiomertiszta vegyületeket eredményeznek, ha enantiomertiszta kiindulási anyagokat alkalmazunk. (R)- és (S)-enantiomereket kaphatunk attól függően, hogy az (V)-(VIII), (X) és/vagy (XX) általános képletű, kereskedelemben beszerezhető vegyületek (R)- vagy (S)-formáit használjuk kiindulási anyagként.

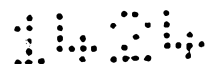
A reakcióvázlatokban bemutatott reakciósorok azonban rendszerint (E)- és (Z)-izomerek elegyeit eredményezik a pirrolidingyűrű exociklusos kettős kötésén levő szubsztituensek tekintetében. Az összes vizsgált esetben ezek az (E)/(Z)-izomerek a szakember számára ismert standard kromatográfiás módszerekkel választhatók el, pl. reverz fázisú nagynyomású folyadékkromatográfiával (HPLC) vagy szilikagélen végzett gyorskromatográfiával (FC). Egy másik változat szerint az (E)/(Z)-izomerek mindegyikét dúsíthatjuk egymást követően megfelelő oldószerekben vagy oldószer-elegyekben végzett szelektív kristályosítással. Az exociklusos kettős kötős abszolút konfigurációjának meghatározását a szakember számára az irodalomból jól ismert NMR módszerek alkalmazásával végeztük (az oximcsoportok konfigurációjának meghatározása megtalálható pl. az E. Breitmaier, W. Voelter Carbon-13 (NMR Spectroscopy, 3. kiadás, VCH, 1987, 240.o. irodalomban). Az előnyös izomer (rendszerint a (Z)-izomer) össztermelésének növelése érdekében a kevésbé előnyös izomert (rendszerint az (E)-izomert) savnyomot, pl. sósavat tartalmazó szerves oldószerben történő szándékos újra izomerizálással recirkulálhatjuk, majd az (E)/(Z)-

izomereket kromatográfiásan és/vagy kristályosítással újra szétválasztjuk a 14. reakcióvázlat szerint.

Ha az említett általános szintetikus módszerek nem alkalmazhatók az (I) általános képletű vegyületek és/vagy az (I) általános képletű vegyületek szintéziséhez szükséges intermedierek előállításához, a szakember számára ismert megfelelő módszereket kell alkalmazni. Általában bármelyik (I) általános képletű vegyület előállítási útja az egyes molekulák speciális szubsztituenseitől és a szükséges intermedierek hozzáférhetőségétől függ; ezeket a tényezőket a szakember figyelembe veszi. A megvédéssel és a védőcsoport eltávolítással kapcsolatos módszerek leírása megtalálható az alábbi irodalmakban: Philip J. Kocienski: "*Protecting Groups*", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994, és Theodora W. Greene és Peter G. M. Wuts: "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Wiley-Interscience, 1991.

A találmány szerinti vegyületek az oldószer molekulák tekintetében a megfelelő oldószer bepárlásával történő kristályosítással izolálhatók. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói, amelyek bázikus centrumot tartalmaznak, szokásos módon állíthatók elő. Így például a szabad bázis oldatát megfelelő savval kezelhetjük tisztán vagy megfelelő oldatban, és a kapott sót szűréssel vagy a reakció oldószerének vákuumban történő bepárlásával izolálhatjuk. A gyógyászatilag elfogadható bázisaddíciós sókat hasonlóképpen kapjuk úgy, hogy az (I) általános képletű vegyület oldatát megfelelő bázissal kezeljük. Mindkét típusú sót ioncserélő gyantás módszerekkel képezhetjük vagy alakíthatjuk át.

A találmány tárgya végül az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása koraszülés, koraszületés és fájdalmas menstruáció kezelésére, az (I) általános képletű vegyületek előnyösen az oxitocin receptor modulálására alkalmasak, továbbá kiterjed a



találmány a vegyület alkalmazására gyógyszerkészítmények elő-
állítására oxitocin receptor modulálására, valamint az (I) általá-
nos képletű hatóanyagokat tartalmazó készítményekre. Az
oxitocin receptor modulálása megfelelőnek tekinthető a koraszü-
5 lés, koraszületés és fájdalmas menstruáció kezelésére. Így az (I)
általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható
hordozót, hígítót vagy segédanyagot tartalmazó gyógyszerké-
szítmények szintén a találmány tárgyát képezik. A szakember is-
meri a gyógyszerkészítmény formálására alkalmas hordozók, hí-
10 gítók vagy segédanyagok teljes választékát. A találmány tárgya
továbbá vegyületek gyógyszerként történő alkalmazásra.

A találmány szerinti vegyületek a szokásosan alkalmazott
segédanyaggal, hordozóval, hígítóval vagy kötőanyaggal együtt
gyógyszerkészítményekké és ezek egységdózisává formálhatók,
15 és így szilárd anyagként, pl. tablettá vagy töltött kapszula for-
májában, vagy folyadékként pl. oldat, szuszpenzió, emulzió, eli-
xír vagy ezzel töltött kapszula formájában orális adagolásra,
vagy steril injektálható oldatok formájában parenterális, pl.
szubkután adagolásra alkalmasak. Az ilyen gyógyszerkészítmé-
20 nyek és egységdózis formáik a komponenseket a szokásos
arányban, további hatóanyagokkal vagy anélkül tartalmazzák, és
az ilyen egységdózis formák a hatóanyagot olyan mennyiségben
tartalmazzák, amely arányos az alkalmazandó napi dózistarto-
mánnyal.

25 Gyógyszerként történő alkalmazásnál a találmány szerinti
pirrolidinszármazékokat rendszerint gyógyszerkészítmény for-
májában adagoljuk. Az ilyen készítményeket a gyógyászati iro-
dalomban ismert módon állítjuk elő, és legalább egy hatóanyagot
tartalmaznak. A találmány szerinti vegyületeket általában gyó-
30 gyászatilag hatékony mennyiségben adagoljuk. A ténylegesen
adagolt vegyület mennyiségét rendszerint a kezelőorvos állapítja
meg a megfelelő körülmények függvényében, ideértve a kezelen-

dő állapotot, az adagolás módját, az adagolt vegyületet, a páciens korát, testsúlyát és reakcióját, valamint a páciens tüneteinek súlyosságát.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket adagolhatjuk
5 orálisan, rektálisan, transzdermálisan, szubkután, intravénásan, intramuszkulárisan és intranazálisan. Az orális adagolásra szolgáló készítmény lehet ömlesztett folyékony oldat vagy szuszpenzió vagy ömlesztett por. A készítményeket azonban a pontos adagolás megkönnyítésére leginkább dózisegység formában szerelik ki. A dózisegység forma kifejezés fizikailag elkülönülő egységekre vonatkozik, amelyek emberek és más emlősök számára az egységes adagolást lehetővé teszik, és minden egység a hatóanyag előre meghatározott mennyiségét tartalmazza, amely a kívánt gyógyászati hatás eléréséhez szükséges, megfelelő gyógyászati segédanyaggal együtt. A tipikus egységdózis formákhoz
10 tartozik az előre töltött, előre kimért, folyékony készítményt tartalmazó ampulla vagy fecskendő, továbbá pirula, tablettá, kapszula stb. szilárd készítmények esetében. Az ilyen készítményeken a pirrolidin-oxadiazol vegyület általában a kisebb részben van jelen (kb. 0,1 - 50 tömeg% vagy előnyösen 1 - 40 tömeg%),
15 és a maradékot a különböző oldószerek vagy hordozók és segédanyagok teszik ki, amelyek a kívánt dózisforma formálásához szükségesek.

Az orális adagolásra alkalmas folyékony forma tartalmazhat
25 megfelelő vizes vagy vízmentes oldószert pufferekkel, szuszpendáló és eloszlató szerrel, színezékekkel, ízanyaggal stb. együtt. A szilárd formák az alábbi, hasonló természetű komponensek vagy vegyületek bármelyikét tartalmazhatják: kötőanyag, pl. mikrokristályos cellulóz, tragantgumi vagy zselatin; segédanyag, pl.
30 keményítő vagy laktóz; szétesést elősegítő szer, pl. alginasav, Primogel vagy kukoricakeményítő; csúszást elősegítő anyag, pl. magnézium-sztearát; síkosító anyag, pl. kolloid szilícium-dioxid;

édesítőszer, pl. szacharóz vagy szacharin; vagy ízesítőszer, pl. borsmenta, metil-szalicilát vagy narancsíz.

Az injektálható készítmények általában az irodalomból ismert injektálható, steril, fiziológiás sóoldaton vagy foszfát-pufferezett
5 sóoldaton vagy más injektálható hordozón alapulnak. Mint említettük, az (I) általános képletű pirrolidinszármazékok az ilyen készítményekben általában kisebb komponensként szerepelnek, gyakran 0,05 - 10 tömeg% mennyiségben, és a maradék injektálható hordozó stb. lehet.

10 Az orálisan adagolt vagy injektálható készítményekhez a fent leírt komponensek csupán reprezentatív jellegűek. További anyagok és feldolgozási módszerek leírása megtalálható a *Remington's Pharmaceutical Sciences* 8. részében, 17. kiadás, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

15 A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk késleltetett felszabadulású formában vagy késleltetett felszabadulású gyógyszer szállítórendszerekből is. A késleltetett felszabadulású reprezentatív anyagok felsorolása szintén a *Remington's Pharmaceutical Sciences* irodalomban található.

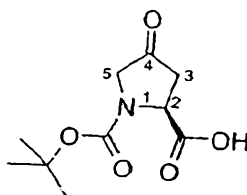
20 A találmány további részleteit az alábbi, nem korlátozó jellegű példákkal illusztráljuk. A példákban megadott HPLC, NMR és MS adatokat az alábbiak szerint kaptuk. A példákban a következő rövidítéseket használjuk: min (perc), hr (óra), g (gramm), mmól (millimól), op. (olvadáspont), eq (ekvivalens), ml (milliliter), μ l
25 (mikroliter), ACN (acetonitril), Boc (butoxi-karbonil), CDCl_3 (deutériumozott kloroform), CDI (karbonil-diimidazol), cHex (ciklohexán), DCM (diklór-metán), DECP (dietil-ciano-foszfónát), DIC (diizopropil-karbodiimid), DMAP (4-dimetil-amino-piridin), DMF (dimetil-formamid), DMSO (dimetil-szulfoxid), DMSO-d_6 (deutériumozott dimetil-szulfoxid), EDC [1-(3-dimetil-amino-propil)-
30 3-etil-karbodiimid], EtOAc (etil-acetát), Et_2O (dietil-éter), Fmoc (9-fluorenil-metoxi-karbonil), HOBT (1-hidroxi-benzotriazol),

Kaiser oximgyanta (4-nitrobenzofenon oximgyanta), K_2CO_3 (kálium-karbonát), NaH (nátrium-hidrid), $NaHCO_3$ (nátrium-hidrogén-karbonát), nBuLi (n-butillítium), TBTU (O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-tetrafluor-borát), TEA (triethyl-amin),
 5 TFA (trifluor-ecetsav), THF (tetrahydrofurán), TMOF (ortohangyasav-trimetilészter), $MgSO_4$ (magnézium-szulfát), PetÉter (petroléter), rt (szobahőmérséklet).

PÉLDÁK

1-es intermedier: (2S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-oxo-2-
 10 -pirrolidin-karbonsav
 (vö. 6. reakcióvázlat, (XIII) képletű vegyület)

15

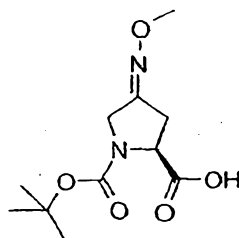


30 g, 0,13 mól kereskedelemben kapható (2S,4R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-hidroxi-2-pirrolidin-karbonsavat feloldunk 1500 ml acetonban. Egy mechanikus keverőt helyezünk a lombikba, és
 20 az oldatot intenzíven keverjük. 8N krómsav frissen készített oldatát állítjuk elő úgy, hogy 66,7 g, 0,667 mól króm-trioxidot 40 ml vízben feloldunk, hozzáadunk 53,3 ml koncentrált sósavat és elegendő vizet ahhoz, az oldat térfogatát 115 ml-re növeljük. 115 ml 8N krómsav oldatot ezután 30 perc leforgása alatt intenzív
 25 keverés közben hozzácsepegtetünk, miközben a reakció exotermjét 25 °C-os optimális hőmérsékleten tartjuk jeges fürdő alkalmazásával. A krómsav adagolásának befejezése után a reakcióelegyet további 15 percig keverjük, miközben fenntartjuk az optimális 25 °C-os hőmérsékletet. A reakciót ezután 20 ml meta-
 30 nol hozzáadásával befagyaszttjuk. Az exotermet jeges fürdő alkalmazásával és szükség esetén kis mennyiségű tört jégnek ma-

gához a reakcióelegyhez történő hozzáadásával szabályozzuk. A reakcióelegyet celitbetéten keresztül leszűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A kapott savas oldatot ezután 3x300 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat 2x100 ml telített konyhasóoldattal mossuk. A szerves anyagot magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket etil-acetátból átkristályosítva 22,55 g, 76 % fehér kristályos (2S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-oxo-2-pirrolidin-karbonsavat kapunk. Az antipód intermediert, azaz a (2R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-oxo-2-pirrolidin-karbonsavat ugyanígy állítjuk elő, (2R,4S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-hidroxi-2-pirrolidin-karbonsavból kiindulva.

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): 1,4 (m, 9H), 2,5-3,0 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,75 (dd, 1H).

2-es intermedier: (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsav
(vö. 4. reakcióvázlat, (V) képletű vegyület)



5,0 g, 21 mmól 1-es intermedierből, azaz (2S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-oxo-2-pirrolidin-karbonsavból 2,7 g, 32,8 mmól O-metil-hidroxi-aminból 5,5 g, 55 mmól trietil-amint tartalmazó 100 ml kloroformban oldatot készítünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük, majd az oldószert eltávolítjuk. A kapott nyers reakcióelegyet 150 ml etil-acetátban feloldjuk és 40 ml 1N sósavval gyorsan mossuk. A savas fázist ezután 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat telített konyhasóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk.

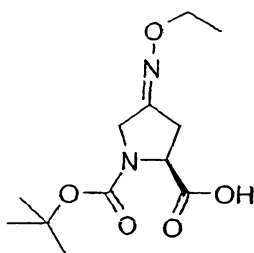
5,3 g, 94 % kívánt terméket izolálunk halványsárga olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,45 (m, 9H), 2,8-3,2 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (m, 2H), 4,5-4,7 (m, 1H).

5 3-as intermedier: (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(etoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsav

(vö. 4. reakcióvázlat, (V) képletű vegyület)

10



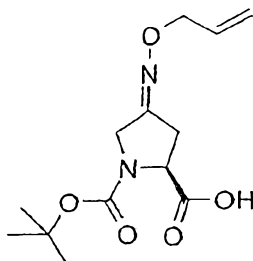
5,0 g, 22 mmól 1-es intermediert, azaz (2S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-oxo-2-pirrolidin-karbonsavat és 6,4 g, 65,5 mmól O-etil-hidroxil-amin-hidrokloridot piridin és etanol 1:1 arányú 100 ml-es elegyében tartalmazó oldatot állítunk elő. Az elegyet 2,5 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd lehűtjük és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot feloldjuk etil-acetátban, és 40 ml 1,3N sósavval gyorsan mossuk. A savas fázist ezután 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat telített konyhasóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 5,5 g, 9,3 % kívánt terméket izolálunk halványsárga olaj formájában.

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 1,3 (t, 3H), 1,55 (m, 9H), 2,9-2,7 (m, 1H), 3,4-3,1 (m, 1H), 4,1-4,3 (m, 4H), 4,6 (m, 1H), 12-12,5 (széles, 1H).

4-es intermedier: (2S,4EZ)-4-[(allil-oxi)-imino]-1-(terc-butoxi-karbonil)-2-pirrolidin-karbonsav

30 (vö. 4. reakcióvázlat, (V) képletű vegyület)

5



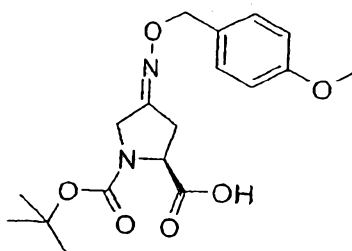
5,0 g, 22 mmól 1-es intermediert, azaz (2S)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-oxo-2-pirrolidin-karbonsavat és 7,2 g, 65,5 mmól O-allil-hidroxil-amin-hidrokloridot piridin és etanol 1:1 arányú 100 ml-es elegyében tartalmazó oldatot készítünk. Az elegyet 2,5 órát melegítjük refluxig, majd lehűtjük és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot etil-acetátban feloldjuk, és 40 ml 1,3 N sósavval gyorsan mossuk. A savas fázist ezután 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 5,9 g, 94 % kívánt terméket kapunk halványsárga olaj formájában.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,5 (m, 9H), 2,8-3,2 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,5-4,7 (m, 3H), 5,25 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 11,1 (széles S, 1H).

5-ös intermedier: (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-[(4-metoxi-benzil)-oxi]-imino}-2-pirrolidin-karbonsav

(vö. 4. reakcióvázlat, (V) képletű vegyület)

25

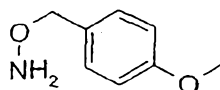


30

A 2-es intermedier előállításánál leírtak szerint járunk el, de (2S9-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-oxo-2-pirrolidin-karbonsavból (1-es intermedier) és 1-[(amino-oxi)-metil]-4-metoxi-benzolból (6-os intermedier) indulunk ki, és így a cím szerinti vegyületet 85 %-os
5 termeléssel, gumi formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): 1,5 (m, 9H), 2,7-2,9 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (m, 3H), 4,6 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).

6-os intermedier: 1-[(amino-oxi)-metil]-4-metoxi-benzol
10 (vö. 5. reakcióvázlat, (X) képletű vegyület)

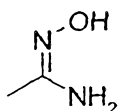


2,0 g, 17,1 mmól N-Boc-hidroxil-aminból 60 ml THF-ben oldatot készítünk. Hozzáadunk 1,1 g, 25,7 mmól nátrium-hidridet
15 60 %-os paraffinolajas szuszpenzió formájában, és a szuszpenziót keverjük. Ezután hozzáadunk katalitikus mennyiségű KI-t, majd óvatosan hozzáadunk 3,2 g, 20,4 mmól 4-metoxi-benzil-kloridot. A reakcióelegyet ezután egész éjjel keverjük, majd az
20 oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 100 ml dietil-éterrel felvesszük, és 20 percig sósavgázt buborékoltatunk be, ami a termék kicsapódásának megindulását eredményezi. A lombikot bedugaszoljuk és egész éjjel állni hagyjuk. A terméket ezután leszűrjük és fehéres viaszt kapunk, a különböző
25 sarzsoknak megfelelően 39-52 %-os termeléssel.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): 3,8 (s, 3H), 5 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

7-es intermedier: nem kereskedelmi amid-oximok

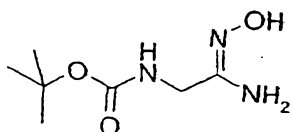
A módszer: pl. N'-hidroxi-etán-imid-amid (acetamidoxim)
30 (vö. 2. reakcióvázlat, (VI) képletű vegyület)



45 ml nagy tisztaságú acetonitrilt hozzáadunk 50 tömeg%
 5 hidroxil-amin és 50 tömeg% víz 90 ml-es elegyéhez, és mágneses keverővel 25 °C-on keverjük. Az esetek nagy részében kristályos N'-hidroxi-etán-imid-amid válik ki. Az elegyet 24 órát szobahőmérsékleten keverve a kristályok képződése befejeződik, az elegyet másnap leszűrjük. Abban az esetben, ha kezdetben nem
 10 válik ki szilárd anyag, kis mennyiségű oldatot kiveszünk, bepároljuk és a keletkezett kristályok beoltják a törzsoldatot. A terméket a következőképpen tisztítjuk: a kristályokat leszűrjük, majd egy nem poláros oldószerben (perfluor-hexánban) melegítéssel feloldjuk, egész éjjel szobahőmérsékleten hűtjük az átkristályosításhoz. A kristályos anyagot ezután leszűrjük és perfluor-hexánnal mossuk. A kívánt termék, az N'-hidroxi-etán-imid-amid
 15 olvadáspontja 136-138 °C, és kb. 56 %-os termeléssel kapjuk.

B módszer: terc-butil-2-amino-2-(hidroxi-imino)-etil-karbamát

20 (2. reakcióvázlat, (XI) képletű vegyület)

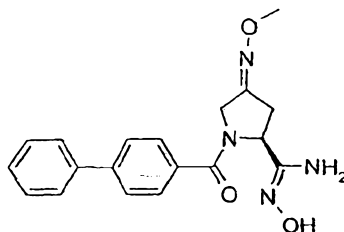


25 535 µl, 3,84 mmól trietil-amint hozzáadunk 500 mg, 3,20 mmól terc-butil-ciano-metil-karbamát és 227 mg, 3,84 mmól hidroxil-amin-hidroklorid 10 ml etanolos oldatához. A reakcióelegyet egész éjjel 80 °C-on melegítjük. A kapott oldatot ezután vákuumban bepároljuk. 10 ml etil-acetátot adunk a maradékhoz, és
 30 a trietil-amin-hidrokloridot szűréssel eltávolítjuk. Az oldatot ezután vákuumban bepárolva nyers terméket kapunk.

^1H -NMR (360 MHz, DMSO): 1,53 (s, 9H), 3,62-3,63 (d, 2H), 5,33-5,44 (s, 2H), 7,10 (t, 1H), 8,94 (s, 1H).

Hasonlóképpen, a B módszer alkalmazásával és a megfelelő kereskedelmi karbonitrilekből és hidroxil-amin-hidrokloridból kiindulva a következő hasonló amid-oxim intermediereket állítjuk elő: (2RS)-N',2-dihidroxi-bután-imid-amid, (1S,2R)-N',2-dihidroxi-ciklohexán-karboximid-amid, N',3-dihidroxi-propán-imid-amid, N',2-dihidroxi-etán-imid-amid, (2RS)-N',2-dihidroxi-2-fenil-etán-imid-amid, terc-butil-4-[amino(hidroxi-imino)-metil]-1-piperidin-karboxilát, terc-butil-(3RS)-3-[amino(hidroxi-imino)-metil]-1-piperidin-karboxilát, terc-butil-(2RS)-2-[amino(hidroxi-imino)-metil]-1-piperidin-karboxilát, etil-amino(hidroxi-imino)-etanoát.

8-as intermedier: (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amid
(8. reakcióvázlat, (XV) képletű vegyület)



95,9 g, 0,371 mól 2-es intermediert, azaz 1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavat egy felső keverővel, nitrogén bemeneti/kimeneti nyílással és hőmérővel felszerelt 3-literes peremes lombikba töltünk. Ezután 1,15 liter vízmentes THF-et töltünk a lombikba, és az oldatot lehűtjük -20 °C-ra, majd hozzáadunk 52 ml, 0,371 mól trietil-amint. Az oldatot ezután 10 percig keverjük. 10 perc alatt hozzáadunk 35 ml, 0,371 mól klórhangyasav-etilésztert, miközben a hőmérsékletet -20 °C körül tartjuk. A reakcióelegyet további 30 percig ezen a hőmérsékleten keverjük. Ammónia-telített THF oldatot állítunk elő úgy, hogy 250 ml vízmentes THF-en ammóniát buborékoltatunk ke-

resztül -78 °C-on 15 percig. Az ammóniaoldatot egy kanülön keresztül a lombikhoz adjuk, miközben a reakció hőmérsékletét -25 °C alatt tartjuk az exoterm szabályozására. Az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni 2 óra alatt, majd egy további 5 órát keverjük. Az oldószert az oldatból vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot 500 ml diklór-metánnal és 500 ml vízzel kirázzuk. Elválasztás után a szerves fázist 3x250 ml vízzel mossuk, majd az egyesített szerves fázisokat 2x250 ml DCM-mel mossuk, és ezt a DCM-et 100 ml vízzel átmoszuk. Az egyesített szerves fázisokat 10 nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 85,8 g kívánt terc-butil-(2S,4EZ)-2-(amino-karbonil)-4-(metoxi-imino)-1-pirrolidin-karboxilátot kapunk fehér amorf szilárd anyag formájában, 90 %-os termeléssel.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1,5 (s, 9H), 2,65 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,65 (m, 1H).

20 g, 77,7 mmól terc-butil-(2S,4EZ)-2-(amino-karbonil)-4-(metoxi-imino)-1-pirrolidin-karboxilátot egy 1-literes gömbölyű aljú lombikba töltünk inert atmoszférában. Hozzáadunk 140 ml diklór-metánt, majd 60 ml TFA-t. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 90 percig keverjük, a kiindulási anyag eltűnését tlc-vel követjük nyomon (10 % metanol DCM-ben). Ezután 200 ml toluolt adunk a reakcióelegyhez, és az oldószereket vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 200 ml DCM-ben újra feloldjuk, lehűtjük 25 -5 °C-ra, és hozzáadunk 43 ml, 311 mmól trietil-amint (exoterm). 16,8 g, 77,7 mmól [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridot adunk a reakcióelegyhez, amelyet szobahőmérsékleten 1,5 órát keverünk. Ennél a pontnál további 500 ml DCM-et és 250 ml 1 moláros sósavat adagolunk. Az elegyet intenzíven keverjük és a csapadékot 30 leszűrjük. A szűrési fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist 250 ml 1 moláros sósavval 250 ml telített hidrogén-karbonáttal mos-

suk. A bázikus vizes fázist 250 ml DCM-mel átmossuk, és az egyesített szerves anyagokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet kb. 200 ml-re bepároljuk. A kapott szuszpenziót leszűrve 7,3 g, 28 % kívánt (2S,4EZ)-1-([1,1'-
5 bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboxamidot kapunk fehéres szilárd anyag formájában. További 7,9 g, 30 % kevésbé tiszta anyagot kaphatunk, ha a szűrlethez 125 ml hexánt adunk.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 2,6 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,8 (m,
10 3H), 4,1-4,5 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 7,2-8,0 (m, 11H).

7,46 g, 22,1 mmól (2S,4EH)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboxamidot egy gömblombikba töltünk, majd hozzáadunk 400 ml piridint és 4,21 g, 22,1 mmól para-toluolszulfonil-kloridot. A kapott szuszpenziót 4 órát melegítjük
15 80 °C-ra. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a maradékot 400 ml DCM-ben feloldjuk, az oldatot 2x75 ml 1 moláros sósavval és 70 ml telített hidrogén-karbonáttal mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. Rövid szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, először diklór-
20 metánnal eluáljuk a kevésbé poláros anyag eltávolítására, majd 1 % metanolt tartalmazó DCM-mel eluáljuk, és így 4,2 g, 60 % kívánt (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonitrilt kapunk.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 3,0 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,7 (m,
25 3H), 4,2 (m, 1), 4,5 (m, 1H), 5,4 (m, 1H), 7,4-7,8 (m, 9H).

A 8-as intermedier szintézisének leírt általános eljárás szerint 1,94 ml, 13,94 mmól trietil-amint lassan hozzáadunk 3,71 g, 11,62 mmól (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonitril és 0,97 g, 13,94 mmól hidroxil-amin-hidroklorid 150 ml etanollal készített szuszpenziójához ke-
30 verés közben. A reakcióelegyet 80 °C-on 16 órát keverjük, majd

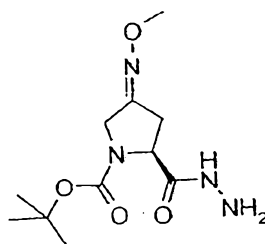
lehűtjük szobahőmérsékletre. Az oldószert bepároljuk, a szilárd anyagot 100 ml vízben szuszpendáljuk és leszűrjük. A szilárd anyagot 2x100 ml dietil-éterrel mossuk, amíg a szinteren van, majd vákuumban 40 °C-on szárítva 3,35 g, 82 % kívánt (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidot kapunk.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 2,6-2,7 (m, 1H), 2,9-3,1 (m, 1H), 3,6-3,75 (m, 3H), 4,0-4,2 (m, 1H), 4,2-4,4 (m, 1H), 4,6 (m, 0,5H), 5,1 (m, 0,5H), 5,5 (m, 2H), 7,4-7,8 (m, 9H), 9,2-9,4 (m, 1H).

10 9-es intermedier: terc-butil-(2S,4EZ)-2-(hidrazino-karbonil)-4-(metoxi-imino)-1-pirrolidin-karboxilát

(10. reakcióvázlat, (XVII) képletű vegyület)

15



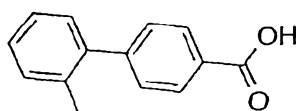
17,81 mmól, 4,6 g 2-es intermediert, azaz (4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavat metanol és toluol 1:1 arányú 250 ml-es elegyében tartalmazó oldatot készítünk. A kevert oldathoz 32,5 ml, 59 mmól trimetil-szilil-diazometán 2 moláros hexános oldatát csepegtetjük szobahőmérsékleten nitrogénáramban. A nitrogéngáz fejlődésének befejeződése után a kapott sárga oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot DCM-ben újra feloldjuk, telített ammónium-kloriddal és 10 %-os nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban szárítjuk, így 4,0 g, 83 % kívánt 1-terc-butyl-2-metil-(2S,4EZ)-4-(metoxi-imino)-1,2-pirrolidin-dikarboxilátot kapunk sárga olaj formájában.

1,95 mmól, 530 mg 1-terc-butyl-2-metil-(2S,4EZ)-4-(metoxi-imino)-1,2-pirrolidin-dikarboxilátot feloldunk 4 ml metanolban, és

hozzáadunk 4 ml metanolból és 1,5 ml ($d=1,03$; 30,86 mmól) 80 %-os hidrazin-hidrátból álló oldatot (végső $c(\text{NH}_2\text{NH}_2) = 13 \%$). A reakcióelegyet 2 napig keverjük. Az oldószereket vákuumban bepároljuk, és a maradékot metanolban újra feloldjuk és háromszor
 5 bepároljuk. 500 mg, 94 % kívánt terc-butil-(2S,4EZ)-2-(hidrazinokarbonil)-4-(metoxi-imino)-1-pirrolidin-karboxilátot izolálunk sárga olaj formájában.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,47 (s, 9H, CH_3), 2,8-3,2 (m, 2H, CH_2), 3,87 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 3,95-4,3 (m, 2H, CH_2), 4,52 (m, 1H, CH-N).
 10 MS(APCI⁺): 273,0, 545,4(2M^{+1}).

10-es intermedier: 2'-metil[1,1'-bifenil]-4-karbonsav



15

30 g, 0,15 mól 4-bróm-benzoesav, 24 g, 0,15 mól 2-metil-fenil-bórsav, 250 g nátrium-karbonát 500 ml toluollal és 500 ml vízzel készített elegyéhez nitrogénatmoszférában hozzáadunk 9 g, 0,0074 mól tetrakisz-trifenil-foszfin-palládium(0)-t. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 10 órát melegítjük. Ezután hozzáadunk 100 ml 10 %-os nátrium-hidroxidot, a vizes fázist elválasztjuk és 2x200 ml toluollal mossuk. A vizes fázist 3N sósavoldattal megsavanyítva szilárd terméket kapunk, amelyet leszűrünk, vízzel mosunk és szárítunk. A nyers terméket ezután toluolból átkristályosítva 20 g, 62,5 % 2'-metil[1,1'-bifenil]-4-karbonsavat kapunk. A terméket 1-bróm-2-metil-benzolból és 4-karboxi-benzol-bórsavból is előállíthatnánk analóg körülmények alkalmazásával.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 2,2 (s, 3H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,43 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 7,99 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H), 13 (b, 1H).
 30

Hasonlóképpen, a megfelelő kereskedelmi bórsavak és aril-bromidok felhasználásával a következő rokon 1,1'-bifenil-

származékokat (12-es intermediert) állítjuk elő: 4'-metil[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 2',3-dimetil[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 2',6'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 2-metil[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 3-metil[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 2,2'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 3'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 2'-klór[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 3'-klór[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 4'-klór[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 3',4'-diklór[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 2'-(trifluor-metil)-[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 3'-(trifluor-metil)-[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 2'-ciano[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 2',4'-difluor[1,1'-bifenil]-4-karbonsav; 4-(2-piridinil)-benzoesav; 4-(3-piridinil)-benzoesav; 4-(4-piridinil)-benzoesav; 4-(5-pirimidinil)-benzoesav stb.

11-es intermediert: 4-(3-metil-2-piridinil)-benzoesav

22,5 g, 0,1312 mól 2-bróm-3-metil-piridin, 25 g, 0,164 mól 4-(hidroximetil)-fenil-bórsav, 9,5 g, 0,0082 mól Pd(PPh₃)₄ és 200 g nátrium-karbonát 500 ml vizes oldatának 750 ml toluollal készített elegyét nitrogénatmoszférában 15 órát melegítünk visszafolyatós hűtő alatt. A toluolos fázist elválasztjuk, és csökkentett nyomáson ledesztillálva maradékot kapunk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítva 12 g, 47 % [4-(3-metil-2-piridinil)-fenil]-metanolt kapunk.

12 g, 0,06 mól [4-(3-metil-2-piridinil)-fenil]-metanol 150 ml vízmentes DMF-es oldatához hozzáadunk 91 g, 0,24 mól piridinium-dikromátot, és szobahőmérsékleten 3 napig keverjük. A reakcióelegyet vízbe öntjük és 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk és bepároljuk. A nyers terméket szilikagélén oszlopkromatográfiával tisztítjuk, 3 g, 25 % 4-(3-metil-2-piridinil)-benzoesavat kapunk fehér szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 2,3 (s, 3H), 7,33 (dd, J = 7,5 Hz, 5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 5 Hz, 1H), 13 (b, 1H).

12-es intermediér: 4-(1-oxido-3-piridinil)-benzoesav

5 38 g, 0,28 mól 4-tolil-bórsav, 44 g, 0,28 mól 3-bróm-piridin, 200 g nátrium-karbonát 500 ml toluollal és 500 ml vízzel készített elegyéhez 16 g, 0,014 mól Pd(PPh₃)₄-et adunk, és 16 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet lehűtjük, és az elválasztott szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal
10 mossuk és szárítjuk. Az oldószert eltávolítva 42 g, 90 % 4-(3-piridil)-toluolt kapunk.

35 g, 0,207 mól 4-(3-piridil)-toluol 400 ml piridines és 400 ml vizes elegyéhez részletekben hozzáadunk 163 g, 1,03 mól KMnO₄-et, és 12 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük.
15 A reakcióelegyet celiten keresztül leszűrjük és koncentrált sósavval megsavanyítjuk. A terméket vízzel mossuk, szárítjuk, 32 g, 76 % 4-(3-piridil)-benzoesavat kapunk fehér szilárd anyag formájában. 22 g, 0,11 mól 4-(3-piridil)-benzoesav 2,5 liter THF-es elegyéhez 152 g, 0,44 mól, 50 %-os mCPBA-t adunk, és szoba-
20 hőmérsékleten 12 órát keverjük. A szilárd anyagot leszűrjük, THF-fel mosva 20 g, 86 % 4-(1-oxido-3-piridinil)-benzoesavat kapunk.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 7,5-7,8 (m, 5H), 7,9 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 5 Hz, 2H).

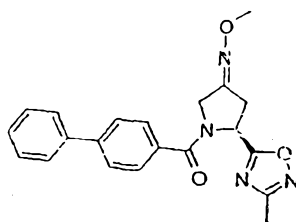
25 Hasonlóképpen, 45 g, 0,33 mól 4-tolil-bórsavból és 52 g, 0,33 mól 2-bróm-piridinből kiindulva a hasonló 4-(1-oxido-2-piridinil)-benzoesav intermediert kapjuk.

1. példa

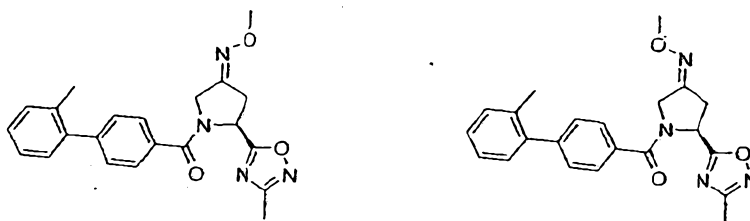
Általános eljárás (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol-
30 származékok oldat-fázisú szintézisére, ahol B jelentése (IIa)
képletű vegyület (1.11 reakcióvázlat): (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-
4-il-karbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-

metil-oxim; (3E,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim és (3Z,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

5



10



15

a) Az oxadiazolgyűrű képzésének protokollja

3,16 g, 25,17 mmól diizopropil-karbodiimidet hozzáadunk 6,50 g, 25,17 mmól (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsav (2-es intermedier) és 1,86 g, 25,17 mmól acetamid-oxim (7-es intermedier) 55 ml DCM-es oldatához, és egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük (a DCM-ben oldhatatlan amid-oximokat először feloldjuk THF-ben, amelyhez DIC és 2-es intermedier DCM-es oldatát adjuk). A szivattyúnál leszűrjük, vákuumban bepároljuk, a maradékot 60 ml piridinben feloldjuk és 1 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd lehűtjük és egész éjjel állni hagyjuk, ezután vákuumban bepároljuk. Ezt követően a nyers terméket 50 ml DCM-ben feloldjuk és 2x50 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd 2x50 ml vizes 1 mólos sósavval mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepárolva 70 %-os termeléssel nyers terméket kapunk. Szilikagélen kromatografáljuk, 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva 4,4 g, 60 % kívánt terc-butyl-(2S,4EZ)-4-(metoxi-imino)-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-pirrolidin-karboxilátot kapunk.

¹H-NMR (360 MHz, DMSO): 1,3-1,6 (d, 9H), 2,4 (s, 3H), 2,8-3,4 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (s, 2H), 5,2-5,4 (m, 1H).

b) Protokoll az N-védőcsoport eltávolítására

1,26 g, 4,25 mmól terc-butil-(2S,4EZ)-4-(metoxi-imino)-2-(3-
5 metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-pirrolidin-karboxilátból 120 ml DCM-
ben oldatot készítünk. Előzőleg H₂SO₄ cc felett szárított sósav-
gázt buborékoltatunk lassan keresztül a reakcióelegyen 0 °C-on,
és a védőcsoport eltávolítást ciklohexán/etil-acetát 1:1 arányú
elegyének alkalmazásával TLC-vel követjük nyomon, és pancaldi
10 oldattal megfestjük. Kb. 45 perc múlva a TLC nem mutat vissza-
maradó kiindulási anyagot, és a DCM-et ezután vákuumban hűtés
nélkül lepároljuk, hogy elkerüljük a pirrolidinsó felbomlását.
Ezután további 20 ml DCM-et adagolunk, és vákuumban ismét
lepároljuk 2-3 alkalommal a maradék sósav eltávolítására. A kí-
15 vánt terméket, azaz a (3EZ,5S)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-
pirrolidinon-O-metil-oxim-hidroklorid-sót fehér szilárd anyagként
izoláljuk, és további tisztítás és jellemzés nélkül felhasználjuk.

c) Protokoll az N-védőcsoport kialakítására

A eljárás: 200 mg, 0,86 mmól (3EZ,5S)-5-(3-metil-1,2,4-
20 oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim-hidroklorid-só 5 ml
DCM-es oldatához hozzáadunk 205 mg, 0,95 mmól [1,1'-bifenil]-
4-karbonil-kloridot, majd 314 µl, 1,81 mmól diizopropil-etil-amint,
és egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez
250 mg amino-metil-polisztirol gyantát adunk és 1 órát keverjük,
25 majd a szivattyún leszűrjük. Az oldatot 2x5 ml vizes citromsavval
mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepá-
roljuk. A (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-metil-1,2,4-
oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim terméket szilikagélen
kromatográfiásan tisztítjuk, 20 % etil-acetátot tartalmazó hexán-
30 nal eluáljuk. 60 mg terméket kapunk 19 %-os termeléssel.

B eljárás: Oldatot állítunk elő, amely 0,857 g, 4,04 mmól, 0,95 ekvivalens (3EZ,5S)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim-hidroklorid-só-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-karbonsavat és adott esetben 1,03 g, 8,50 mmól, 2,0 ekvivalens DMAP-t tartalmaz 120 ml vízmentes DCM-ben. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 percig keverjük, majd lehűtjük 0 °C-ra. 0 °C-on lassan részletekben hozzáadunk 815 mg, 4,25 mmól EDC-HCl-t 30 perc leforgása alatt. A reakcióelegyet 0 °C-on 2 órát keverjük, majd óvatosan szobahőmérsékletre melegítjük egész éjjel. A reakció befejeződése után a szerves fázist kétszer mossuk 10 %-os citromsavval és 10 %-os nátrium-karbonáttal. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A nyers terméket oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk és (E)- és (Z)-izomerekké választjuk szét (Biotage rendszer, 40M oszlop, 90 g SiO₂), eluáló szerként ciklohexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyét használjuk. 770 mg, 34 % (3E,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapunk színtelen olaj formájában, HPLC szerint 97,5 %-os tisztasággal, valamint kapunk még 740 mg, 33 % (3Z,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot színtelen olajként, HPLC szerint 98,3 %-os tisztasággal.

(3E,5S)-1-[(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: olaj; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,28 (s, 3H, ArCH₃), 2,42 (s, 3H, CH₃), 3,03-3,32 (m, 2H), 3,88 (s, 3H, NOCH₃), 4,38-4,59 (m, 2H), 6,03 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 5H, H arom.), 7,40-7,44 (m, 2H, H arom.), 7,55 (m, 1H); MS(APCI⁺): 391,5; MS(APCI⁻): 389,2.

(3Z,5S)-1-[(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim; fehér szilárd anyag, op. 146,5 °C; IR (tiszt) ν 2936, 1645, 1583, 1408, 1323,

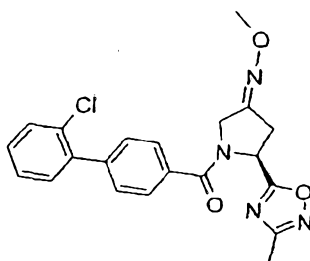
1047, 890 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,28 (s, 3H, ArCH_3), 2,42 (s, 3H, CH_3), 3,03-3,32 (m, 2H), 3,88 (s, 3H, NOCH_3), 4,38-4,59 (m, 2H), 6,03 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 5H, H arom.), 7,40-7,44 (m, 2H, H arom.), 7,55 (m, 1H); $\text{MS}(\text{APCI}^+)$: 391,5;

5 $\text{MS}(\text{APCI}^-)$: 389,2.

2. példa

(3EZ,5S)-1-[(2'-Klór-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

10



15 Az 1. példa B. eljárása szerinti általános módszert követve és (2S,4EZ),1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermediér), N'-hidroxi-etán-imid-amidból (7-es intermediér) és 2'-klór-[1,1'-bifenil]-4-karbonsavból (10-es intermediér) kiindulva, gyorskromatográfiás tisztítás után a cím szerinti vegyületet izoláljuk E-/Z-izomerek elegyeként olaj formájában, 31 %-os termeléssel, HPLC szerinti 98,5 %-os tisztasággal.

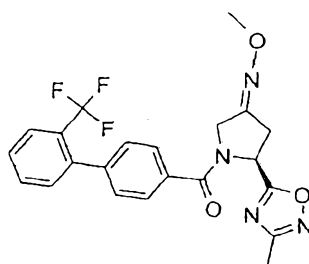
25 Olaj: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,41 (s, 3H, CH_3), 2,96-3,31 (m, 2H, CH_2), 3,87 (s, 3H, NOCH_3), 4,31-4,59 (m, 2H, CH_2), 6,03 (m, 1H), 7,30 (s, 3H, H, arom.), 7,50-7,64 (m, 5H, H arom.); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 411,2; $\text{MS}(\text{ESI}^-)$: 408,9.

3. példa

(3EZ,5S)-5-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-[(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

30

5



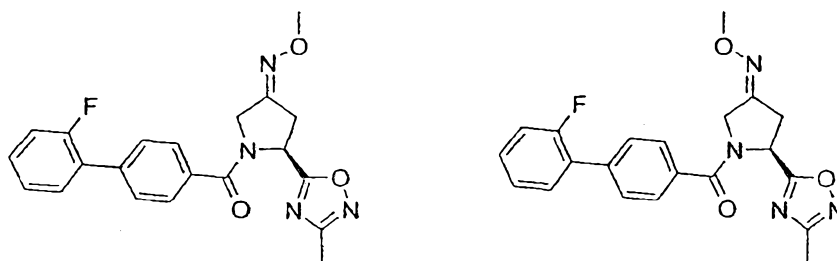
Az 1. példa B eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), N'-hidroxi-etán-imid-amidból (7-es intermedier) és 2'-(trifluor-metil)-[1,1'-bifenil]-4-karbonsavból (10-es intermedier) indulunk ki, gyorskromatográfiás tisztítás után a cím szerinti vegyületet izoláljuk E-/Z-izomerek elegyeként olaj formájában, 44 %-os termeléssel, HPLC szerinti 88,2 %-os tisztasággal.

Olaj: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,40 (s, 3H, CH₃), 2,88-3,31 (m, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, NOCH₃), 4,27-4,53 (m, 2H, CH₂), 6,03 (m, 1H), 7,27-7,70 (m, 7H, H arom.), 7,77 (m, 1H, H arom.); MS(ESI⁺): 445,4; MS(ESI⁻): 443,1.

4. példa

(3E,5S)-1-[(2'-Fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim és (3Z,5S)-1-[(2'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

25



Az 1. példa B eljárása szerinti általános módszert követve és (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), N'-hidroxi-etán-imid-amidból (7-es intermedier) és 2'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-karbonsavból (10-es

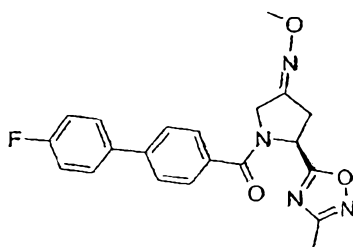
intermedier) kiindulva a cím szerinti vegyületeket izoláljuk E-/Z-izomerek elegyeként, majd gyorskromatográfiás elválasztás után (3E,5S)-1-[(2'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapunk 11 %-os termeléssel, HPLC szerinti 95,0 %-os tisztasággal, továbbá (3Z,5S)-1-[(2'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapunk 11 %-os termeléssel, HPLC szerinti 98,2 %-os tisztasággal.

(3E,5S)-1-[(2'-Fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: olaj; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,42 (s, 3H, CH₃), 3,07-3,25 (m, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, NOCH₃), 4,42-4,52 (m, 2H, CH₂), 6,04 (m, 1H), 7,15-7,29 (m, 2H, H arom.), 7,30-7,44 (m, 2H, H arom.), 7,70 (m, 4H); MS(ESI⁺): 395,0; MS(ESI⁻): 393,0.

(3Z,5S)-1-[(2'-Fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: olaj; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,42 (s, 3H, CH₃), 3,02 (m, 1H, CH), 3,25 (m, 1H, CH), 3,87 (s, 3H, NOCH₃), 4,34-4,58 (m, 2H, CH₂), 6,04 (m, 1H), 7,15-7,29 (m, 2H, H arom.), 7,30-7,44 (m, 2H, H arom.), 7,70 (m, 4H); MS(ESI⁺): 395,0; MS(ESI⁻): 393,0.

5. példa

(3EZ,5S)-1-[(4'-Fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



Az 1. példa B. eljárásának általános módszere alapján, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), N'-hidroxi-etán-imid-amidból (7-

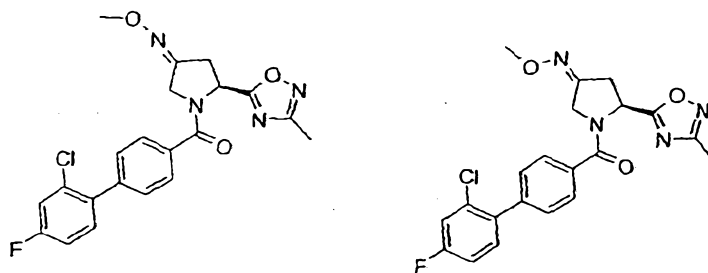
es intermedier) és 4'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-karbonsavból (10-es intermedier) kiindulva, gyorskromatográfiás tisztítás után a cím szerinti vegyületet izoláljuk E-/Z-izomerek elegyeként olaj formájában, HPLC szerinti 94,1 %-os tisztasággal.

- 5 Olaj: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,42 (s, 3H, CH_3), 2,95-3,30 (m, 2H, CH_2), 3,87 (s, 3H, NOCH_3), 4,27-4,55 (m, 2H, CH_2), 6,02 (m, 1H), 7,12 (m, 2H, H arom.), 7,27-7,61 (m, 6H, H arom.); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 395,5; $\text{MS}(\text{ESI}^-)$: 393,4.

6. példa

- 10 (3EZ,5S)-1-[(2''-Klór-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
(3Z,5S)-1-[(2'-klór-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

15



- 20 Az 1. példa B. módszere szerint járunk el, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), N'-hidroxi-etán-imid-amidból (7-es intermedier) és 2'-klór-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-karbonsavból (10-es intermedier) kiindulva, gyorskromatográfiás tisztítás után a cím szerinti vegyületet izoláljuk E-/Z-izomerek elegyeként olaj formájában, 60 %-os teljes termeléssel és 95,20 %-os tisztasággal HPLC szerint. Ezt követő gyorskromatográfiás tisztítással (3Z,5S)-1-[(2'-klór-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapunk 30 %-os termeléssel, HPLC szerinti 97,5 %-os tisztasággal.

30

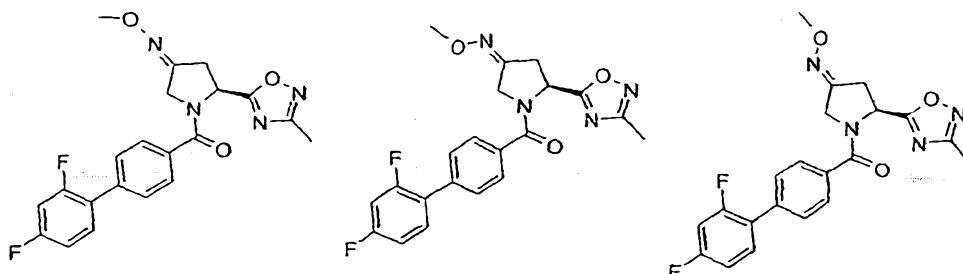
(3EZ,5S)-1-[(2'-Klór-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: olaj; $^1\text{H-}$

NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,78-3,24 (m, 2H, CH₂), 3,77 (s, 3H, NOCH₃), 4,30-4,52 (m, 2H, CH₂), 5,93 (m, 1H), 6,88-7,60 (m, 7H, H arom.); MS(ESI⁺): 429,20.

(3Z,5S)-1-[(2'-Klór-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(4-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: olaj; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,78-3,24 (m, 2H, CH₂), 3,77 (s, 3H, NOCH₃), 4,30-4,52 (m, 2H, CH₂), 5,93 (m, 1H), 6,88-7,60 (m, 7H, H arom.); MS(ESI⁺): 429,20.

7. példa

(3EZ,5S)-1-[(2',4'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
(3Z,5S)-1-[(2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
(3E,5S)-1-[(2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



Az 1. példa B. eljárását követve, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), N'-hidroxi-etán-imid-amidból (7-es intermedier) és 2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-4-karbonsavból (10-es intermedier) kiindulva, gyorskromatográfiás tisztítás után a cím szerinti vegyületet E-/Z-izomerek elegyeként, olaj formájában izoláljuk 37 % össztermeléssel, HPLC szerinti 98,6 %-os tisztasággal. Az E- és Z-izomerek ezt követő gyorskromatográfiás szétválasztásával (3Z,5S)-1-[(2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot (15 %-os termelés, HPLC szerinti 98,5 %-os tisztaság) és (3E,5S)-1-[(2',4'-

difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapunk (13 %-os termelés, HPLC szerinti 97,5 %-os tisztaság).

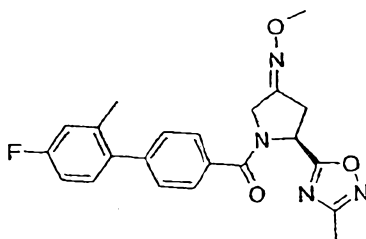
(3EZ,5S)-1-[(2',4'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: olaj; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,34 (s, 3H, CH₃), 2,86-3,25 (m, 2H, CH₂), 3,79 (s, 3H, NOCH₃), 4,30-4,52 (m, 2H, CH₂), 5,96 (m, 1H), 6,82-7,01 (m, 2H, H arom.), 7,32-7,66 (m, 5H, H arom.); MS(ESI⁺): 413,40; MS(ESI⁻): 411,20.

(3Z,5S)-1-[(2',4'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: olaj; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,78-3,24 (m, 2H, CH₂), 3,77 (s, 3H, NOCH₃), 4,30-4,52 (m, 2H, CH₂), 5,93 (m, 1H), 6,88-7,60 (m, 7H, H arom.); MS(ESI⁺): 413,40; MS(ESI⁻): 411,20.

(3E,5S)-1-[(2',4'-Difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: olaj; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,78-3,24 (m, 2H, CH₂), 3,77 (s, 3H, NOCH₃), 4,30-4,52 (m, 2H, CH₂), 5,93 (m, 1H), 6,88-7,60 (m, 7H, H arom.); MS(ESI⁺): 413,40; MS(ESI⁻): 411,20.

8. példa

(3EZ,5S)-1-[(4'-Fluor-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



Az 1. példa B. módszerében leírt általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(-metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), N'-hidroxi-etán-imid-amidból (7-es intermedier) és 4'-fluor-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-karbonsavból

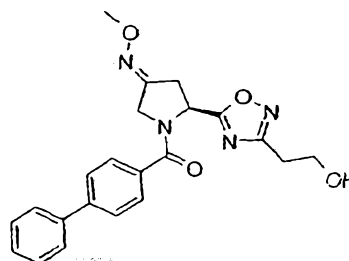
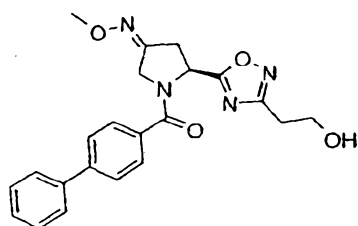
(10-es intermediér) indulunk ki, gyorskromatográfiás tisztítás után a cím szerinti vegyületet izoláljuk E-/Z-izomerek elegyeként olaj formájában, 14 %-os össztermeléssel és HPLC szerinti 95,2 %-os tisztaságban.

- 5 Olaj: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,17 (s, 3H, CH_3), 2,34 (s, 3H, CH_3), 2,86-3,26 (m, 2H, CH_2), 3,80 (s, 3H, NOCH_3), 4,33-4,45 (m, 2H, CH_2), 5,97 (m, 1H), 6,82-6,95 (m, 2H, H arom.), 7,10-7,66 (m, 5H, H arom.); MS (ESI^+): 409,33; MS(ESI^-): 407,11.

9. példa

- 10 (3E,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-
-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim; (3Z,5S)-1-
-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-
-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

15



20

- Az 1. példa B. módszere szerint járunk el, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermediér), N',3-dihidroxi-propán-imid-amidból (7-es intermediér) és [1,1'-bifenil]-4-karbonsavból (10-es intermediér) kiindulva,
- 25 gyorskromatográfiás tisztítás után a cím szerinti vegyületet izoláljuk E-/Z-izomerek elegyeként olaj formájában, 64 %-os össztermeléssel, HPLC szerinti 90 %-os tisztasággal. Ennél a pontnál söprő tisztítást végzünk pol-triszamin alkalmazásával DCM-ben (Novabiochem) a sav melléktermékek feleslegének eltávolítására,
- 30 amelyeket oszlopon végzett gyorskromatográfiával nehéz eltávolítani. Az E- és Z-izomereket végül oszlopon végzett gyorskromatográfiás tisztítással választjuk szét (Biotage rendszer, osz-

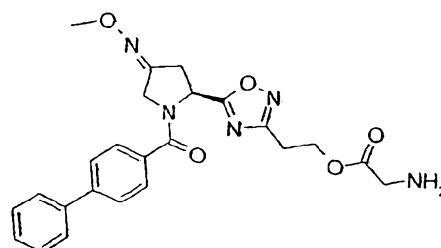
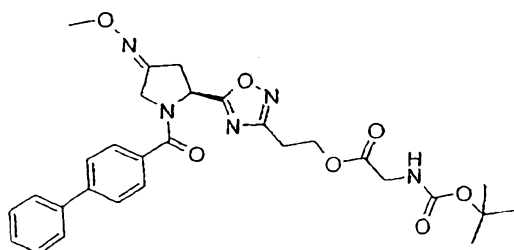
lop: 40M, 90 g SiO₂), eluáló szerként ciklohexán és etil-acetát 2:8 arányú elegyét használjuk, és így 25 %-os termeléssel (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidin-O-metil-oximot (HPLC szerinti 98,0 %-os tisztaság) és 25 %-os termeléssel (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapunk (HPLC szerinti 99,5 %-os tisztaság).

(3E,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-pirrolidinon-O-metil-oxim: fehér szilárd anyag, op. 140,5 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,98-3,05 (m, 3H, CH₂), 3,33 (m, 1H, CH₂), 3,86(s, 3H, OCH₃), 4,35-4,57 (m, 2H, CH₂), 6,04 (m, 1H, CH), 7,38-7,51 (m, 3H, H-Ar*), 7,51-7,61 (m, 6H, H-Ar*); M⁺ (ESI⁺): 407,31; M(ESI⁻): 405,13.

(3Z,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: fehér szilárd anyag, op. 141 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,98-3,05 (m, 3H, CH₂), 3,33 (m, 1H, CH₂), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 4,35-4,57 (m, 2H, CH₂), 6,04 (m, 1H, CH), 7,38-7,51 (m, 3H, H-Ar*), 7,51-7,61 (m, 6H, H-Ar*); M⁺ (ESI⁺): 407,31 (MESI⁻): 405,13.

10.példa

2-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-etil-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-acetát; 2-{5-[(2S,4EZ)-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-etil-amino-acetát



290 mg, 1,51 mmól EDC-t részletekben, 15 perc leforgása alatt hozzáadunk 1,59 mmól 9. példa szerinti (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim, 185 mg, 1,51 mmól dimetil-amino-
 5 piridin és 264 mg, 1,51 mmól [(terc-butoxi-karbonil)-amino]-ecetsav 50 ml DCM-es kevert oldatához 0 °C-on. 1 órát keverjük 0 °C-on, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakciót TLC-vel és LC/MS-sel követjük nyomon. További 1
 10 órát keverjük szobahőmérsékleten, majd a reakcióelegyet vízzel hidrolizáljuk, 2x10 ml 10 %-os citromsavval, majd 2x10 ml vizes nátrium-karbonáttal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva nyers terméket kapunk. Szilikagélen kromatografáljuk, 40 % etil-acetátot tartalmazó ciklohexánnal eluáljuk, így a kívánt (2-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-
 15 karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-etil[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-acetátot) kapjuk E- és Z izome-
 rek elegyeként, 90 %-os termeléssel, HPLC szerinti 93,6 %-os tisztasággal.

$M^+(ESI^+)$: 564,61; $M(ESI^-)$: 562,60.

20 100 mg, 0,178 mmól (2-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidin]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-etil-
 [(terc-butoxi-karbonil)-amino]-acetátot) 25 %-os TFA/DCM oldat-
 tal kezelünk 0 °C-on 1 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután las-
 san 0 °C-n meglúgosítjuk 10 %-os nátrium-karbonát oldattal és
 25 DCM-mel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük és magné-
 zium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert eltávolítva a kívánt
 2-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-5-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-
 pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-etil-amino-acetátot kapjuk olaj
 formájában, 70 %-os termeléssel, HPLC szerinti 94,6 %-os tiszt-
 30 asággal.

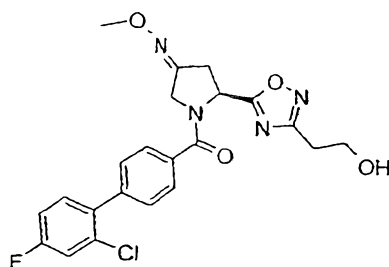
$M^+(ESI^+)$: 464,17; $M(ESI^-)$: 462,86.

11. példa

(3EZ,5S)-1-[(2'-Klór-4'-fluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

5

10



Az 1. példa B. módszerében leírt általános eljárásokat követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermediér), N',3-dihidroxi-propánimid-amidból (7-es intermediér) és 2'-klór-4'-fluor-[1,'-bifenil]-4-karbonsavból (10-es intermediér) kiindulva, gyorskromatográfiás tisztítás után a cím szerinti vegyületet izoláljuk E-/Z-izomerek elegyeként, olaj formájában, 8 %-os össztermeléssel, HPLC szerinti 78,7 %-os tisztasággal.

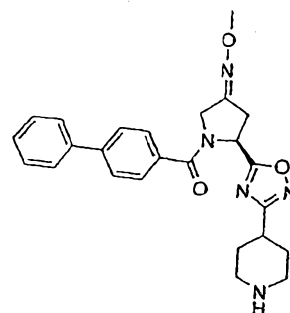
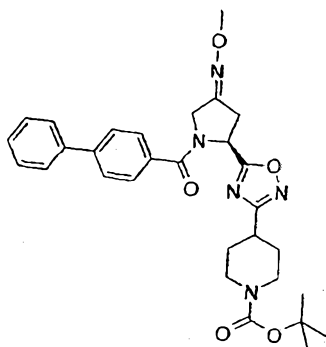
20 Olaj; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,93 (m, 2H, CH₂), 3,10-3,25 (m, 2H, CH₂), 3,80 (s, 3H, NOCH₃), 4,34-4,45 (m, 2H, CH₂), 5,98 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 2H, H arom.), 7,20-7,66 (m, 5H, H arom.); MS(ESI⁺): 459,12; MS(ESI⁻): 457,07.

12. példa

25 terc-Butil-4-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-piperidin-karboxilát; (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

30

5



Az 1. példa A. módszerét követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es inter-
 10 medier), terc-butil-4-[amino-(hidroxi-imino)-metil]-1-piperidin-karboxilátból (7-es intermedier) és [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból kiindulva a kívánt terc-butil-4-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-piperidin-karboxilátot izoláljuk gyorskromatog-
 15 ráfiás tisztítás és ciklohexán és etil-acetát 6:4 arányú elegyével végzett eluálás után, E-/U-izomerek elegyeként 60 %-os össz-termeléssel, HPLC szerinti 97,9 %-os tisztasággal.

Olaj; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,47 (s, 9H, CH_3), 1,60-2,10 (m, 4H, CH_2), 2,90-3,02 (m, 2H, CH_2), 3,30-3,40 (m, 1H, CH), 3,86 (s, 3H, NOCH_3), 4,01-4,55 (m, 6H, CH_2N), 6,03 (m, 1H), 7,48-7,64 (m, 9H, H arom.); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 546,4; $\text{MS}(\text{ESI}^-)$: 544,2.

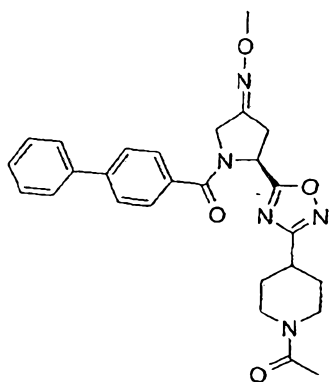
100 mg, 1,80 mmól terc-butil-4-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-piperidin-karboxilátot 25 %-os TFA/DCM oldattal kezelünk 0 °C-on 1 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután 10 %-os nátrium-karbonát oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert eltávolítva maradékot kapunk, amelyet gyorskromatográfiásan tisztítunk, ciklohexán és etil-acetát 2:8 arányú elegyével eluálva (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oximot ka-

punk E-/Z-izomerek elegyeként 80 %-os termeléssel, HPLC szerinti 96,1 %-os tisztasággal.

Olaj; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,80-2,20 (m, 4H, CH_2), 2,90-3,50 (m, 8H, CH_2), 3,87 (s, 3H, NOCH_3), 4,30-4,60 (m, 2H, CH_2), 6,04 (m, 1H, CH), 7,48-7,64 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 446,4.

13. példa

(3EZ,5S)-5-[3-(1-Acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-
-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



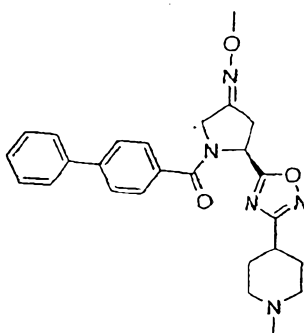
A 12. példa szerinti (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-
[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-
oximot feloldjuk vízmentes DCM-ben 0 °C-on, 1,5 ekvivalens
triethyl-amin jelenlétében, és 1 ekvivalens acetyl-kloriddal kezeljük.
A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 30 percig keverjük, majd
jéggel hidrolizáljuk. Az elegyet ezután 10 %-os nátrium-karbonát
oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. Ezután magnézium-
szulfáttal szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk, így maradékot
kapunk, amelyet gyorskromatográfiásan tisztítunk, ciklohexán és
etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva (3EZ,5S)-5-[3-(1-acetyl-
4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-
3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapunk E-/Z-izomerek elegyeként
95 %-os termeléssel, HPLC szerinti 100 %-os tisztaságban.

Olaj; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,70-2,20 (m, 8H, CH_3CO , CH_2), 2,89-3,40 (m, 6H, CH_2), 3,88 (s, 3H, NOCH_3), 4,40-4,60 (m, 2H, CH_2), 6,04 (m, 1H, CH), 7,48-7,64 (m, 9H, H arom.); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 488,37; $\text{MS}(\text{ESI}^-)$: 486,17.

5 **14. példa**

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(1-metil-4-
-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

10



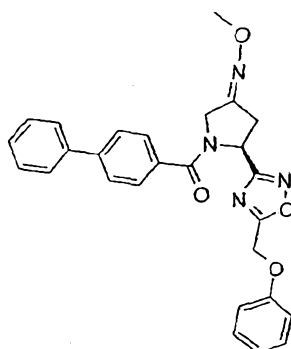
15 A 12. példa szerinti (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oximot feloldunk vízmentes DCM-ben 0 °C-on 1,5 ekvivalens trietil-amin jelenlétében, és 1 ekvivalens metil-jodiddal kezeljük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órát keverjük. Az ele-
 20 gyet hidrolizáljuk, majd 10 %-os nátrium-karbonát oldattal meg-lúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. Ezután magnézium-szulfáttal szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk, így maradékot kapunk, amelyet gyorskromatográfiásan tisztítunk, diklór-metán és metanol 98:2 arányú elegyével eluálunk. (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-
 25 karbonil)-5-[3-(1-metil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapunk E-/Z-izomerek elegyeként 50 %-os termeléssel, HPLC szerinti 96,8 %-os tisztaságban.

Olaj; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,19 (m, 2H, CH_2), 2,14-2,70 (m, 8H, CH_3 , CH_2), 2,89-3,25 (m, 4H, CH_2), 3,80 (s, 3H, NOCH_3), 4,20-4,55 (m, 2H, CH_2), 5,94 (m, 1H, CH), 7,33-7,58 (m, 9H, H arom.); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 460,43; $\text{MS}(\text{ESI}^-)$: 458,24.

30

15. példa

Általános eljárás (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol-
-származékok oldószer-fázisú szintézisére, ahol B jelentése
(IIb) általános képletű szubsztituens (lásd 7. és 11. reakció-
vázlat): (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(fenoxi-
-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-
-oxim

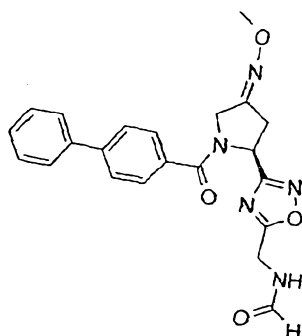


100 mg, 0,28 mmól 8-as intermedier, azaz (2S,4EZ)-1-([1,1'-
 bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-
 karboximid-amid, 41 mg, 0,34 mmól DMAP és 48 mg, 0,31 mmól
 fenoxi-ecetsav DCM és DMF 1:1 arányú, 10 ml-nyi elegyével ké-
 pezett szuszpenziójához hozzáadunk 59 mg, 0,31 mmól EDC-t.
 Egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vá-
 kuumban lepároljuk. A maradékot 10 ml DCM-ben feloldjuk és
 2x10 ml vizes citromsavval, majd 2x10 ml vizes nátrium-
 hidrogén-karbonáttal mossuk. Vákuumban lepároljuk, hozzáadunk
 15 ml piridint, és az oldatot egész éjjel visszafolyató hűtő alatt
 melegítjük. A piridint vákuumban eltávolítjuk, a maradékot fel-
 oldjuk 10 ml DCM-ben, 2x10 ml vizes citromsavval mossuk, mag-
 nézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk, így a cím szerinti
 vegyületet 80 %-os tisztasággal kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺):
 m/z = 469,2.

16. példa

{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-
-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil-formamid

5



10

A 15. példában leírt általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
 ([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és (formil-
 amino)-ecetsavból indulunk ki, így a cím szerinti vegyületet 72
 %-os tisztasággal kapjuk HPLC szerint.

15

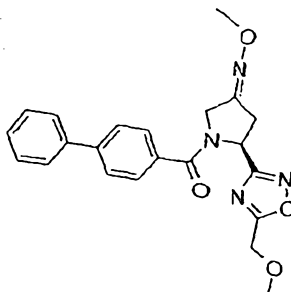
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,9-3,2 (m, 2H), 3,8 (m, 3H), 4,2-
 4,4 (m, 2H), 4,6 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,3-7,7 (m,
 9H), 8,2 (s, 1H). MS(ESI⁺): m/z = 420,1.

20

17. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(metoxi-metil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

25



30

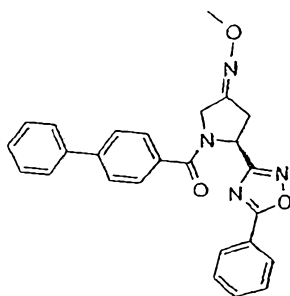
A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
 ([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és metoxi-

ecetsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 91 %-os tisztasággal kapjuk HPLC szerint.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2,9-3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,75 (m, 3H), 4,2-4,5 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,0 (m, 1H), 7,4-7,6 (m, 9H). $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: $m/z = 407,2$.

18. példa

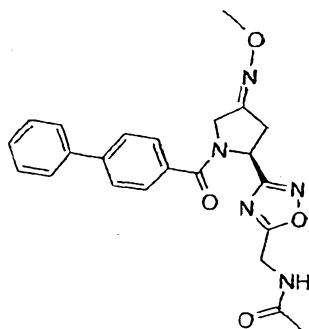
(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



A 15. példa szerinti általános eljárást követjük (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és benzoesavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 85 %-os tisztasággal kapjuk HPLC szerint. $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: $m/z = 439,2$.

19. példa

N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-acetamid

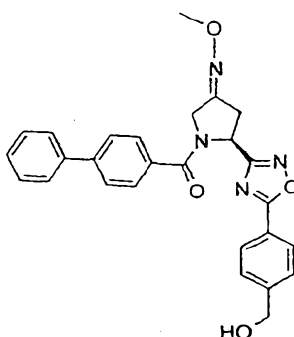


A 15. példa szerinti általános eljárást követjük (2S,4EZ)-1-
 ([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és (acetyl-
 amino)-ecetsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 72 %-
 5 os tisztasággal kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 434,2.

20. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[4-(hidroxi-
 -metil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

10



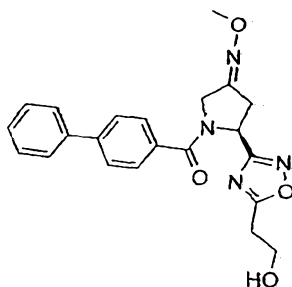
15

A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
 ([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és 4-(hidroxi-
 20 metil)-benzoesavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 54
 %-os tisztasággal kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 469,4.

21. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(2-hidroxi-etil)-
 -1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

25



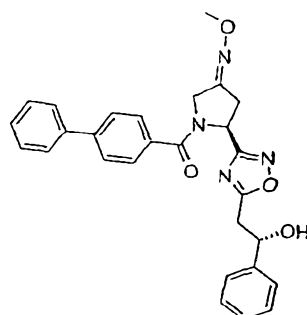
30

A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
 ([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-3-(metoxi-imino)-2-
 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és hidroxi-
 propánsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 61 %-os
 5 tisztasággal kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z (407,2).

22. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(2S)-2-hidroxi-
 -2-fenil-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

10



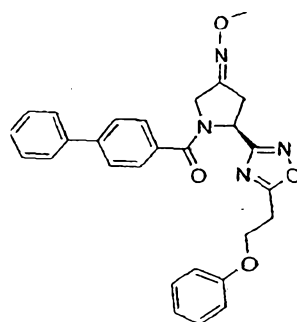
15

A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
 ([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és (3S)-3-
 20 hidroxi-3-fenil-propánsavból indulunk ki, és a cím szerinti ve-
 gyületet 89 %-os tisztasággal kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺):
 m/z = 483,3.

23. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(2-fenoxi-etil)-
 -1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidin-O-metil-oxim

25

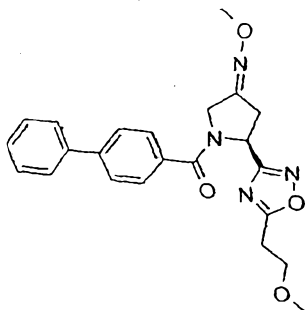


30

A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és 3-fenoxi-propánsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 84 %-os termeléssel kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 483,3.

24. példa

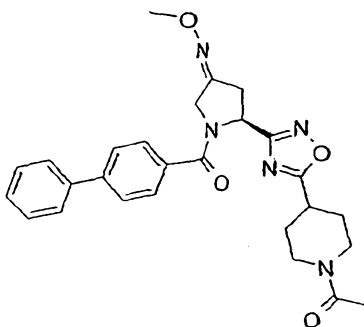
(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(2-metoxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és 3-metoxi-propánsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 80 %-os termeléssel kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 421,1.

25. példa

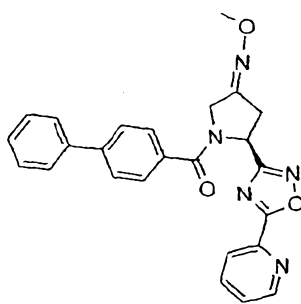
(3EZ,5S)-5-[5-(1-Acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
 ([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és 1-acetil-4-
 piperidin-karbonsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet
 5 87 %-os tisztasággal kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z =
 488,4.

26. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(2-piridinil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



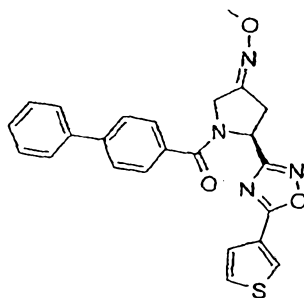
10

15

A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
 ([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és 2-piridin-
 20 karbonsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 82 %-os
 tisztasággal kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 440,2.

27. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(3-tienil)-1,2,4-
-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



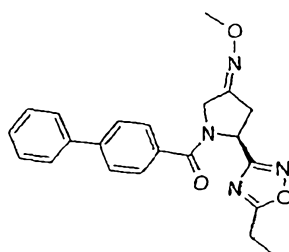
25

30

A 15. példa szerinti általános módszert követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és 3-tiofén-karbonsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 64 %-os tisztasággal kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 445,2.

28. példa

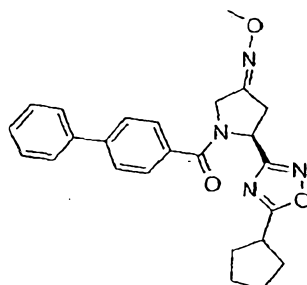
(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és propionsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 47 %-os tisztaságban kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 391,1.

29. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-ciklopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

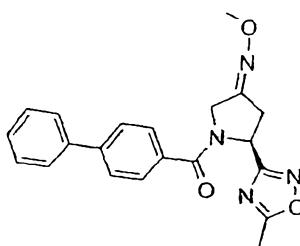


A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és ciklopentán-

karbonsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 62 %-os tisztaságban kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 431,1.

30. példa

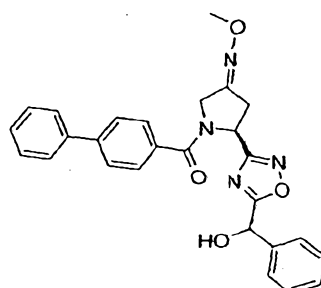
(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-metil-1,2,4-
-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és ecetsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 76 %-os tisztasággal kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 377,0.

31. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(RS)-hidroxi-
-(fenil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-
-oxim



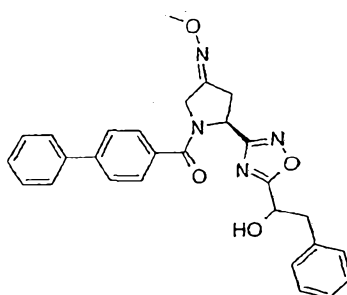
A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és (2RS)-hidroxi-

(fenil)-etánsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 73 %-os tisztaságban kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 469,3.

32. példa

5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(1RS)-1-hidroxi-2-fenil-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

10



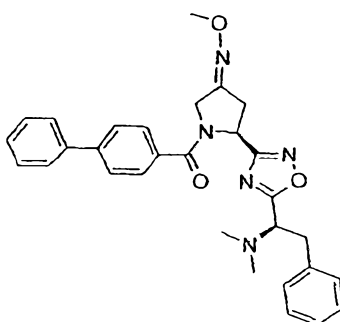
15 A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és (2RS)-2-hidroxi-3-fenil-propánsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 78 %-os tisztaságban kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 483,3.

20

33. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(1R)-1-(dimetil-amino)-2-fenil-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

25

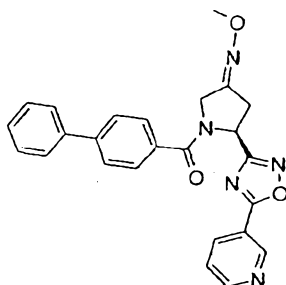


30

A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és (2R)-2-(dimetil-amino)-3-fenil-propánsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 54 %-os tisztaságban kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 510,6.

34. példa

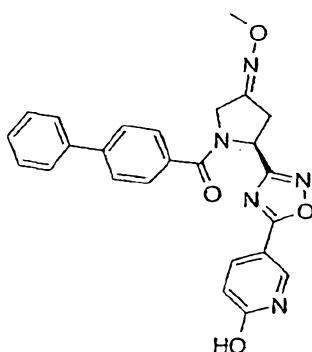
(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és 3-piridin-karbonsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 78 %-os tisztaságban kapjuk HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 440,2.

35. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(6-hidroxi-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

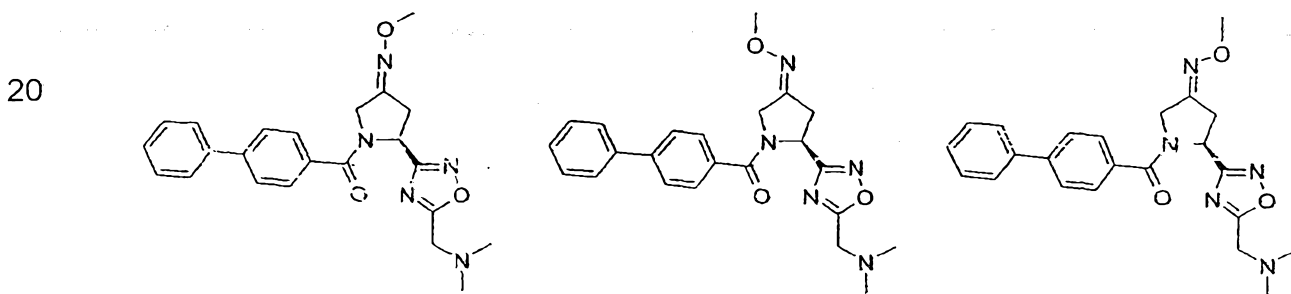


A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és 6-hidroxi-
5 nikotinsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 50 %-os
tisztaságban kapjuk HPLC szerint.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,80-3,30 (m, 2H, CH₂), 3,86 (s,
3H, NOCH₃), 4,30-4,60 (m, 2H, CH₂), 6,04 (m, 1H, CH), 6,70 (d,
1H, H arom.), 7,40-7,70 (m, 9H, H arom.), 8,10 (d, 1H, H arom.),
10 8,40 (d, 1H, H arom.); MS(ESI⁺): 456,4; MS(ESI⁻): 454,2.

36. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-
-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
(3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-
15 -metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
(3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-
-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



25

A 15. példa szerinti általános eljárást követjük (2S,4EZ)-1-
([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és (dimetil-
amino)-ecetsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 50 %-
30 os össztermeléssel, HPLC szerinti 96 %-os tisztaságban kapjuk
E- és Z-izomerek elegyeként. Gyorskromatográfiás elválasztással
tisztá Z-izomert kapunk 23 %-os termeléssel, HPLC szerinti 98,4

%-os tisztaságban, valamint E-izomert kapunk 20 %-os termelés-
sel és HPLC szerinti 98,2 %-os tisztaságban.

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-
metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: ¹H-NMR
5 (300 MHz, CDCl₃): 2,42 (s, 6H, CH₃), 2,90-3,30 (m, 2H, CH₂),
3,86 (s, 3H, NOCH₃), 4,30-4,60 (m, 2H, CH₂), 6,01 (m, 1H, CH),
7,40-7,70 (m, 9H, H arom.), MS(ESI⁺): 420,4.

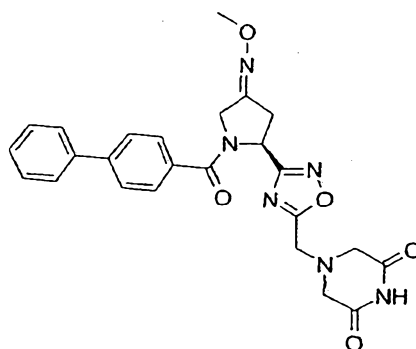
(3Z,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-
metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: ¹H-NMR
10 (300 MHz, CDCl₃): 2,42 (s, 6H, CH₃), 2,90-3,30 (m, 2H, CH₂),
3,86 (s, 3H, NOCH₃), 4,30-4,60 (m, 2H, CH₂), 6,01 (m, 1H, CH),
7,40-7,70 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 420,4.

(3E,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-
metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: ¹H-NMR
15 (300 MHz, CDCl₃): 2,42 (s, 6H, CH₃), 2,90-3,30 (m, 2H, CH₂),
3,86 (s, 3H, NOCH₃), 4,30-4,60 (m, 2H, CH₂), 6,01 (m, 1H, CH),
7,40-7,70 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 420,4.

37. példa

4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-
20 -imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-2,6-piperazin-
-dion

25



30

A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-

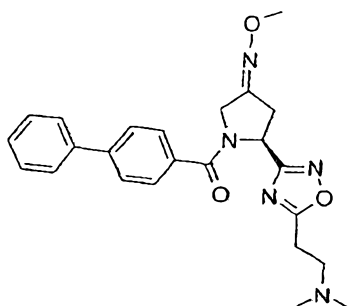
pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermediér) és (3,5-dioxo-1-piperazinil)-ecetsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 55 %-os termeléssel, HPLC szerinti 99,0 %-os tisztaságban kapjuk.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,80-3,30 (m, 2H), CH_2), 3,61 (s, 4H, CH_2), 3,86 (s, 3H, NOCH_3), 4,09 (m, 2H, CH_2), 4,30-4,60 (m, 2H, CH_2), 6,02 (m, 1H, CH), 7,42-7,75 (m, 9H, H arom.), 8,56 (m, 1H, NH); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 489,20; $\text{MS}(\text{ESI}^-)$: 487,17.

38. példa

- 10 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[2-(dimetil-amino)-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

15



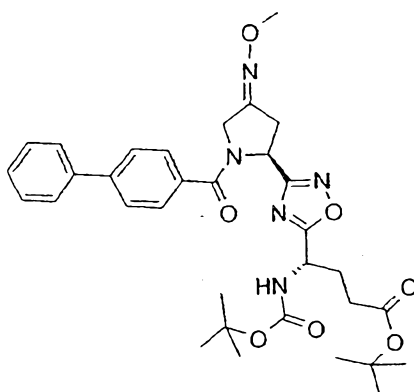
- 20 A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermediér) és N,N-dimetil-β-alaninból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 25 %-os termeléssel és HPLC szerinti 91,5 %-os tisztaságban kapjuk.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,31 (s, 6H, CH_3), 2,80-3,40 (m, 6H, CH_2), 3,88 (s, 3H, NOCH_3), 4,30-4,60 (m, 2H, CH_2), 6,03 (m, 1H, CH), 7,40-7,63 (m, 9H, H arom.); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 434,4.

39. példa

- 30 terc-Butil-(4S)-4-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-butanoát

5



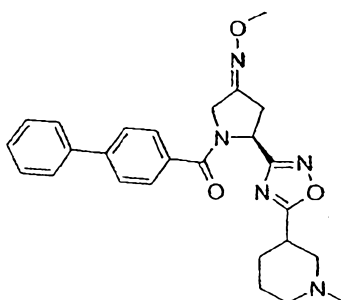
A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ),1-
 ([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
 10 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és (2S)-5-terc-
 butoxi-2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-5-oxo-pentánsavból indu-
 lunk ki, és a cím szerinti vegyületet 75 %-os termeléssel és
 HPLC szerinti 78,9 %-os tisztaságban kapjuk.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,31 (s, 18H, CH₃), 2,05-2,45 (m,
 15 4H, CH₂), 2,70-2,95 (m, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, NOCH₃), 4,30-
 4,55 (m, 2H, CH₂), 5,10 (m, 1H, CH), 6,03 (m, 1H, CH), 7,40-7,63
 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 620,3; MS(ESI⁻): 618,3.

40. példa

(3EZ,5RS)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(1-metil-3-
 20 -piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

25



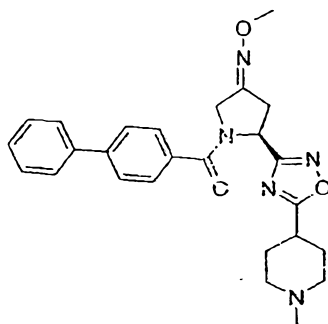
A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
 30 [(1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és 1-metil-3-
 piperidin-karbonsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet

72 %-os termeléssel kapjuk, HPLC szerinti 99,2 %-os tisztaságban.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,60-1,80 (m, 3H, CH, CH_2), 2,05-2,15 (m, 2H, CH_2), 2,33 (s, 3H, CH_3), 2,92-3,22 (m, 6H, CH_2), 3,84 (s, 3H, NOCH_3), 4,34-4,50 (m, 2H, CH_2), 6,01 (m, 1H, CH), 7,38-7,63 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 460,5.

41. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(1-metil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



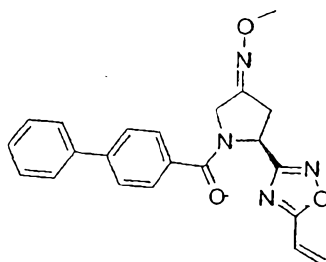
A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermediér) és 1-metil-4-piperidin-karbonsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 85 %-os termeléssel és HPLC szerinti 96,9 %-os tisztaságban kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,98-2,14 (m, 5H, CH, CH_2), 2,32 (s, 3H, CH_3), 2,89-3,20 (m, 6H, CH_2), 3,86 (s, 3H, NOCH_3), 4,34-4,50 (m, 2H, CH_2), 6,02 (m, 1H, CH), 7,38-7,63 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 460,4.

42. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-vinil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

5



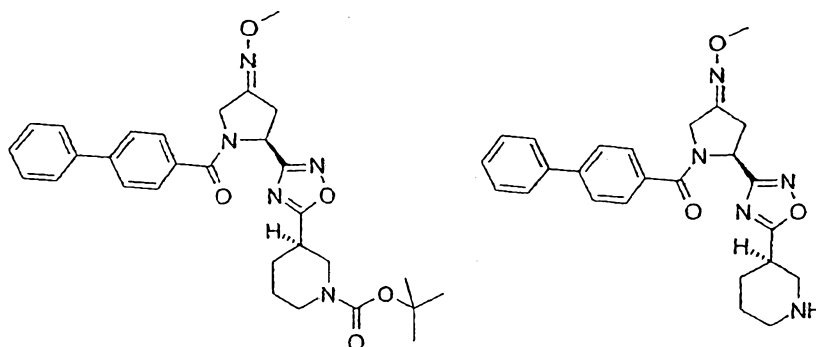
A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és akrilsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 20 %-os termeléssel kapjuk, HPLC szerinti 89,4 %-os termeléssel.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,85-3,15 (m, 2H, CH₂), 3,78 (s, 3H, NOCH₃), 4,28-4,44 (m, 2H, CH₂), 5,89 (m, 2H, CH), 6,45 (d, 1H, CH), 6,58 (d, 1H, CH), 7,30-7,56 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 389,2.

43. példa

terc-Butil-(3R)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-piperidin-karboxilát; (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3R)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

25



30

A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-



pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermediér) és (3R)-1-(terc-butoxi-karbonil)-3-piperidin-karbonsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet, azaz a terc-butyl-(3R)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-

5 oxadiazol-5-il}-1-piperidin-karboxilátot 85 %-os termeléssel kapjuk, HPLC szerinti 96,5 %-os tisztaságban.

MS(ESI⁺): 546,5.

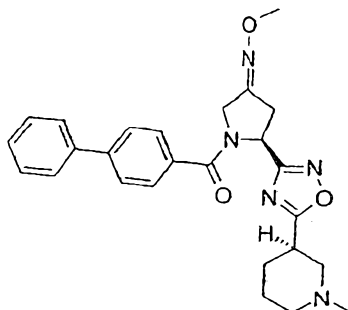
100 mg, 1,80 mmól terc-butyl-(3R)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxa-
10 diazol-5-il}-1-piperidin-karboxilátot 25 %-os TFA/DCM oldattal kezelünk 0 °C-on 1 óra hosszat. A reakcióelegyet ezután 10 %-os nátrium-karbonát oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert eltávolítva maradékot kapunk, melyet gyorskro-
15 matográfiásan tisztítunk. Diklór-metán és metanol elegyével eluálva a kívánt terméket, azaz (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3R)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapunk E-/Z-izomerek elegyeként, 80 %-os termeléssel, HPLC szerinti 95,7 %-os tisztaságban.

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,62-1,92 (m, 3H, CH₂), 2,20-2,42 (m, 2H, CH₂), 2,75-3,41 (m, 7H, CH₂), 3,86 (s, 3H, NOCH₃), 4,36-4,51 (m, 2H, CH₂), 6,02 (m, 1H, CH), 7,40-7,64 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 446,2.

44. példa

25 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3R)-1-metil-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

5



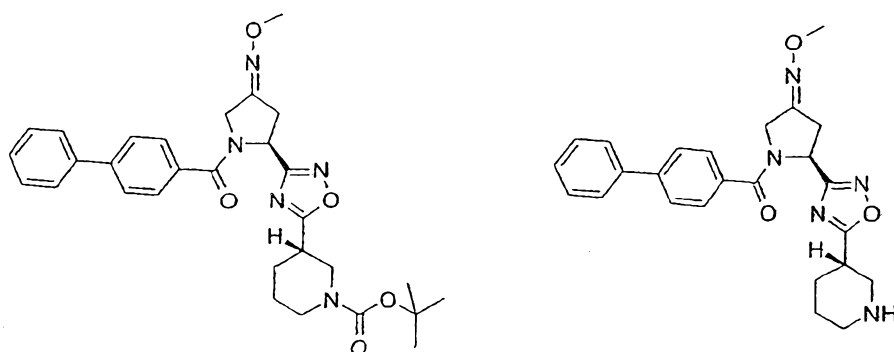
1 ekvivalens, 43. példa szerinti (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-
 10 karbonil)-5-{5-[(3R)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-
 pirrolidinon-O-metil-oximot 0 °C-on feloldunk vízmentes DCM-ben
 1,5 ekvivalens trietil-amin jelenlétében, és az oldatot 1 ekviva-
 lens metil-jodiddal reagáltatjuk. A reakcióelegyet szobahőmér-
 sékleten 12 órát keverjük. Az elegyet hidrolizáljuk, majd 10 %-os
 15 nátrium-karbonát oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk.
 A szerves fázisokat ezután magnézium-szulfáttal szárítjuk, váku-
 umban bepárolva maradékot kapunk, melyet gyorskromatográfiá-
 san tisztítunk. Diklór-metán és metanol elegyével eluálva a kí-
 vánt (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3R)-1-metil-
 20 piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oximot
 kapjuk E-/Z-izomerek elegyeként 45 %-os termeléssel, HPLC
 szerinti 97,6 %-os tisztaságban.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,61-1,90 (m, 3H, CH₂), 2,01-
 2,20 (m, 3H, CH₂), 2,23 (m, 3H, CH₃), 2,70-3,30 (m, 5H, CH₂),
 25 3,77 (s, 3H, NOCH₃), 4,30-4,52 (m, 2H, CH₂), 6,01 (m, 1H, CH),
 7,38-7,70 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 460,2.

45. példa

terc-Butil-(3S)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-
-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-
 30 piperidin-karboxilát; (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-
-5-{5-[(3S)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-
-metil-oxim

5



A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
 10 ([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirro-
 lidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és (3S)-1-(terc-
 butoxi-karbonil)-3-piperidin-karbonsavból indulunk ki, így a cím
 szerinti terc-butyl-(3S)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbo-
 nil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-piperidin-
 15 karboxilátot kapjuk 85 %-os termeléssel, HPLC szerinti 97,20 %-
 os tisztaságban.

MS(ESI⁺): 546,5.

100 mg, 1,80 mmól terc-butyl-(3S)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-
 bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-
 20 oxadiazol-5-il}-1-piperidin-karboxilátot 25 %-os TFA/DCM oldattal
 kezeljük 0 °C-on 1 óra hosszat. Az elegyet ezután 10 %-os nátri-
 um-karbonát oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. A
 szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk,
 az oldószert eltávolítva maradékot kapunk, melyet gyorskroma-
 25 tografiásan tisztítunk, diklór-metán és metanol elegyével
 eluáljuk. A kívánt (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-
 [(3S)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-
 oximot E-/Z-izomerek elegyeként kapjuk 85 %-os termeléssel,
 HPLC szerinti 95,1 %-os tisztaságban.

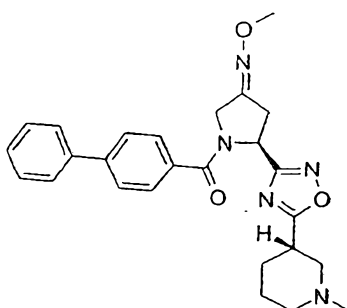
30 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,62-1,92 (m, 3H, CH₂), 2,20-
 2,42 (m, 2H, CH₂), 2,75-3,41 (m, 7H, CH₂), 3,86 (s, 3H, NOCH₃),

4,36-4,51 (m, 2H, CH₂), 6,02 (m, 1H, CH), 7,40-7,64 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 446,2.

46. példa

5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3S)-1-metil-
-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

10

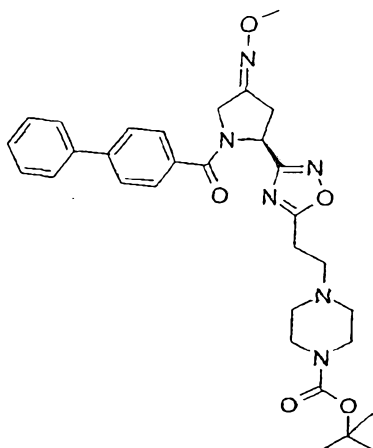


15 1 ekvivalens, 45. példa szerinti (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-
karbonil)-5-{5-[(3S)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-
pirrolidinon-O-metil-oximot 0 °C-on feloldunk vízmentes DCM-ben
1,5 ekvivalens trietil-amin jelenlétében, és az oldatot 1 ekviva-
lens metil-jodiddal reagáltatjuk. A reakcióelegyet szobahőmér-
sékleten 12 órát keverjük. Az elegyet hidrolizáljuk, majd 10 %-os
20 nátrium-karbonát oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk.
A szerves fázist ezután magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuum-
ban bepárolva maradékot kapunk, melyet gyorskromatográfiásan
tisztítunk. Diklór-metán és metanol elegyével eluálva a kívánt
25 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3S)-1-metil-piperidi-
nil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oximot E-/Z-izo-
merek elegyeként kapjuk 55 %-os termeléssel, HPLC szerinti
97,9 %-os tisztaságban.

30 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,61-1,90 (m, 3H, CH₂), 2,01-
2,20 (m, 3H, CH₂), 2,33 (m, 3H, CH₃), 2,70-3,30 (m, 5H, CH₂),
3,84 (s, 3H, NOCH₃), 4,30-4,52 (m, 2H, CH₂), 6,01 (m, 1H, CH),
7,38-7,70 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 460,2.

47. példa

terc-Butil-4-(2-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-etil)-1-piperazin-karboxilát



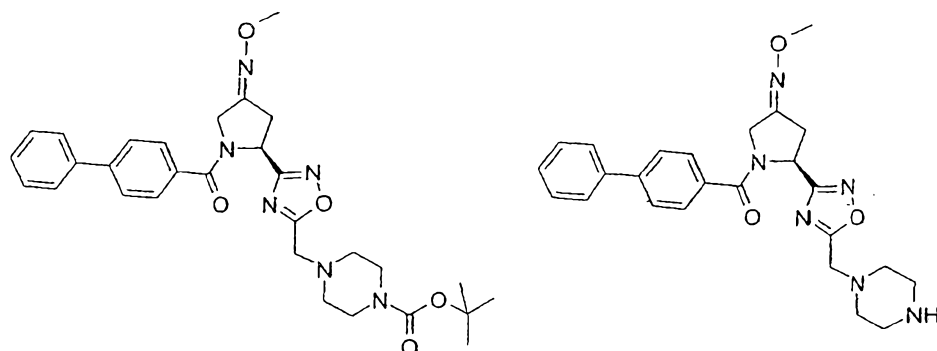
A 15. példa szerinti általános módszert követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és 3-[4-(terc-butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-propánsavból indulunk ki, és a cím szerinti vegyületet 70 %-os termeléssel kapjuk, HPLC szerinti 78 %-os tisztaságban.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,38 (s, 9H, CH₃), 2,38 (m, 4H, CH₂), 2,70-2,85 (m, 6H, CH₂), 3,34 (m, 4H, CH₂), 3,84 (s, 3H, NOCH₃), 4,23-4,42 (m, 2H, CH₂), 5,92 (m, 1H, CH), 7,19-7,53 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 575,5.

48. példa

terc-Butil-4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-etil)-1-piperazin-karboxilát; (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(1-piperazinil-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

5



A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
 ([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
 10 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és [4-(terc-
 butoxi-karbonil)-1-piperazinil]-ecetsavat használva a cím szerinti
 terc-butil-4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-
 imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-1-piperazin-
 karboxilátot kapjuk 75 %-os termeléssel, HPLC szerinti 88 %-os
 15 tisztaságban.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,38 (s, 9H, CH₃), 2,38 (m, 4H, CH₂), 2,70-2,85 (m, 4H, CH₂), 3,34 (m, 4H, CH₂), 3,84 (s, 3H, NOCH₃), 4,23-4,42 (m, 2H, CH₂), 5,92 (m, 1H, CH), 7,19-7,53 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 561,5.

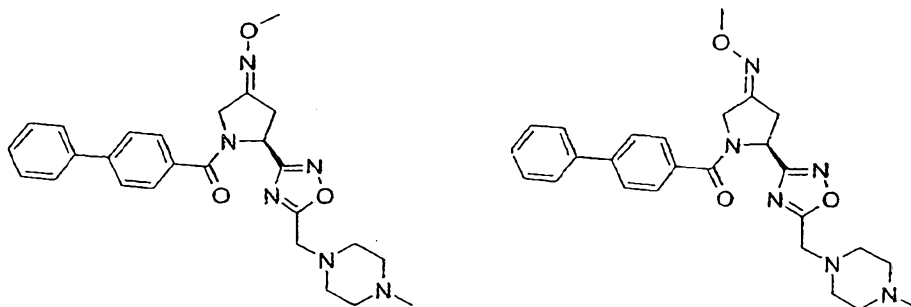
20 100 mg, 1,80 mmól terc-butil-4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-
 4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-
 metil)-1-piperazin-karboxilátot 25 %-os TFA/DCM oldattal keze-
 lünk 0 °C-on 1 óra hosszat. Az elegyet ezután 10 %-os nátrium-
 karbonát oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. A szer-
 25 ves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és
 az oldószert eltávolítva maradékot kapunk, melyet gyorskroma-
 tográfiásan tisztítunk. Diklór-metán és metanol elegyével eluálva
 a kívánt (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(1-piperazi-
 nil-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kap-
 30 juk E-/Z-izomerek elegyeként 85 %-os termeléssel, HPLC szerinti
 94,3 %-os tisztaságban.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,50 (m, 4H, CH_2), 2,85-2,87 (m, 4H, CH_2), 3,04-3,19 (m, 2H, CH_2), 3,76 (s, 5H, CH_2 , NOCH_3), 4,27-4,42 (m, 2H, CH_2), 5,94 (m, 1H, CH), 7,20-7,54 (m, 9H, H arom.); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 461,2.

5 **49. példa**

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim; (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

15



1 ekvivalens (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(1-piperazinil-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oximot (48. példa) 0 °C-on feloldunk vízmentes DCM-ben 1,5 ekvivalens trietil-amin jelenlétében, és az oldatot 1 ekvivalens metil-jodiddal reagáltatjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órát keverjük. Az elegyet hidrolizáljuk, majd 10 %-os nátrium-karbonát oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. A szerves fázist ezután magnézium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban bepárolva maradékot kapunk, melyet gyorskromatográfiásan tisztítunk. Diklór-metán és metanol elegyével eluálva a kívánt terméket, azaz (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapunk E-/Z-izomerek elegyeként 50 %-os termeléssel, HPLC szerinti 99,9 %-os tisztaságban. A tiszta Z-izomert gyors-

kromatográfiás elválasztással kaphatjuk 31 %-os termeléssel, HPLC szerinti 98,9 %-os tisztaságban.

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim:

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,32 (s, 3H, CH_3), 2,50-3,20 (m, 10H, CH_2), 3,78-3,92 (m, 5H, CH_2 ; NOCH_3), 4,27-4,45 (m, 2H, CH_2), 5,95 (m, 1H, CH), 7,32-7,57 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 475,2.

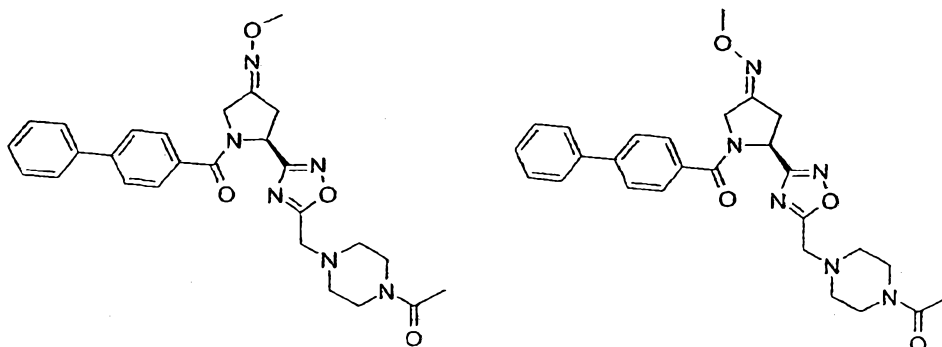
(3Z,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim:

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,32 (s, 3H, CH_3), 2,50-3,20 (m, 10H, CH_2), 3,78-3,92 (m, 5H, CH_2 ; NOCH_3), 4,27-4,45 (m, 2H, CH_2), 5,95 (m, 1H, CH), 7,32-7,57 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 475,2.

50. példa

15 (3EZ,5S)-5-{5-[(4-Acetil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
(3Z,5S)-5-{5-[(4-acetil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-
-metil-oxim

20



25

1 ekvivalens, 48. példa szerinti (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(1-piperazinil-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oximot vízmentes DCM-ben tartalmazó oldathoz 30 0 °C-on hozzáadunk 1,5 ekvivalens trietil-amint és 1 ekvivalens acetil-kloridot. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 30 percig

keverjük, majd jéggel hidrolizáljuk. Az elegyet ezután 10 %-os nátrium-karbonát oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, az oldószert eltávolítjuk, így maradékot kapunk, melyet gyorskromatográfiásan tisztítva a kívánt (3EZ,5S)-5-{5-[(4-acetil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapjuk E-/Z-izomerek elegyeként 70 %-os termeléssel, HPLC szerinti 94,4 %-os tisztaságban. A tiszta Z-izomert Gyorskromatográfiás szétválasztással, ciklohexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva a tiszta Z-izomert kapjuk 40 %-os termeléssel, 98,0 %-os tisztaságban HPLC szerint.

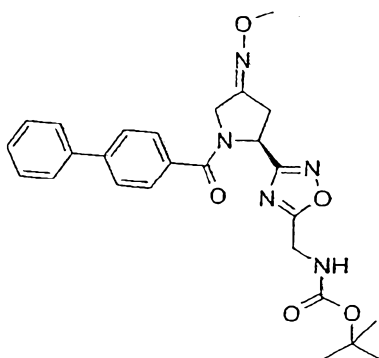
(3EZ,5S)-5-{5-[(4-Acetil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃). 2,09 (m, 3H, CH₃), 2,65 (s, 4H, CH₂), 2,90-3,20 (m, 2H, CH₂), 3,54 (m, 2H, CH₂), 3,71 (m, 2H, CH₂), 3,85-3,92 (m, 5H, CH₂; NOCH₃), 4,36-4,50 (m, 2H, CH₂), 6,02 (m, 1H, CH), 7,40-7,75 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 503,2.

(3Z,5S)-5-{5-[(4-Acetil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,09 (m, 3H, CH₃), 2,65 (s, 4H, CH₂), 2,90-3,20 (m, 2H, CH₂), 3,54 (m, 2H, CH₂), 3,71 (m, 2H, CH₂), 3,85-3,92 (m, 5H, CH₂; NOCH₃), 4,36-4,50 (m, 2H, CH₂), 6,02 (m, 1H, CH), 7,40-7,75 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 503,2.

50a. példa

4-([(2S,4EZ)-2-(5-([(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-karbonil)-1,1'-bifenil

5



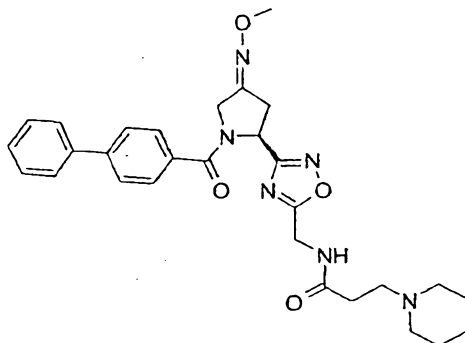
A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
10 (([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és [(terc-butoxi-karbonil)-amino]-ecetsavból kiindulva a cím szerinti vegyületet 80 %-os termeléssel kapjuk, HPLC szerinti 78,2 %-os tisztaságban.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3). 1,48 (s, 9H, CH_3), 1,58 (s, 2H, CH_2), 2,90-3,43 (m, 2H, CH_2), 3,85 (s, 3H, NOCH_3), 4,20-4,60 (m, 2H, CH_2), 6,03 (m, 1H, CH), 7,37-7,63 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 492,20, MS(ESI^-): 490,2.

51. példa

20 N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-3-(1-piperidinil)-propán-amid

25



30

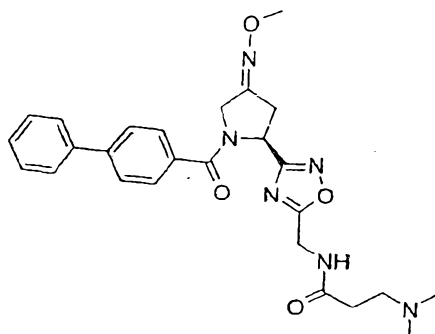
Az 50. példa szerinti 4-{{(2S,4EZ)-2-(5-{{(terc-butoxi-karbonil)-amino}-metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-karbonil}-1,1'-bifenilt 25 %-os TFA/DCM oldattal kezeljük 0 °C-on. A reakciót LC/MS-sel követjük nyomon, és ha
5 teljessé válik, leállítjuk. Az elegyet ezután 10 %-os nátrium-karbonát oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert eltávolítva nyers terméket kapunk, melyet tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben. A maradékot szoba-
10 hőmérsékleten DCM-ben feloldjuk, hozzáadunk 1,1 ekvivalens DMAP-t és 1 ekvivalens 3-(1-piperidinil)-propánsavat. A reakcióelegyet ezután lehűtjük 0 °C-ra és részletekben hozzáadunk 1,1 ekvivalens EDC-t. 1 órát keverjük 0 °C-on, majd az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakciót TLC-vel és
15 LC/MS-sel követjük nyomon. Rendszerint 12 órát keverjük szobahőmérsékleten, majd a reakcióelegyet hidrolizáljuk, 10 %-os nátrium-karbonát oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és vákuumban bepárolva nyers terméket kapunk. Ezt szilikagélen gyorskromatografáljuk, 60 % etil-acetátot tartalmazó
20 hexánnal eluáljuk, így a cím szerinti vegyületet E- és Z-izomerek elegyeként kapjuk, 50 %-os termeléssel, HPLC szerinti 87,4 %-os tisztaságban.

MS(ESI⁺): 531,5; MS(ESI⁻): 529,2.

52. példa

25 N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-3-(dimetil-amino)-propán-amid

5



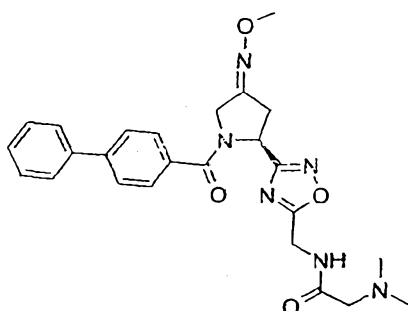
Az 50. példa szerinti 4-[[[(2S,4EZ)-2-(5-[[[(terc-butoxi-
 karbonil)-amino]-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-
 10 pirrolidinil]-karbonil}-1,1'-bifenilt 25 %-os TFA/DCM oldattal ke-
 zeljük 0 °C-on. A reakciót LC/MS-sel követjük nyomon, és ha
 teljessé válik, leállítjuk. Az elegyet ezután 10 %-os nátrium-
 karbonát oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. Az
 egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk.
 15 Az oldószer eltávolításával nyers terméket kapunk, melyet tisztítás
 nélkül használunk fel a következő lépésben. A maradékot
 szobahőmérsékleten DCM-ben feloldjuk, hozzáadunk 1,1 ekviva-
 lens DMAP-t és 1 ekvivalens N,N-dimetil-β-alanint. A reakcióele-
 gyet ezután lehűtjük 0 °C-ra, és részletekben hozzáadunk 1,1
 20 ekvivalens EDC-t. 1 órát keverjük 0 °C-on, majd hagyjuk felmele-
 gedni szobahőmérsékletre. A reakciót TLC-vel és LC/MS-sel kö-
 vetjük nyomon. Rendszerint 12 órát keverjük szobahőmérsékle-
 ten, majd a reakcióelegyet hidrolizáljuk, 10 %-os nátrium-
 karbonát oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és
 25 vákuumban bepárolva nyers terméket kapunk. Ezt szilikagélen
 gyorskromatográfiásan tisztítjuk, 60 % etil-acetátot tartalmazó
 hexánnal eluálva a cím szerinti vegyületet E- és Z-izomerek ele-
 gyeként kapjuk 52 %-os termeléssel, HPLC szerinti 82 %-os
 tisztaságban.

30 MS(ESI⁺): 491,2.

53. példa

N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-
-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-2-(dimetil-
-amino)-acetamid

5



10

Az 50. példa szerinti 4-{{(2S,4EZ)-2-(5-{{(terc-butoxi-karbonil)-amino}-metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil}-karbonil}-1,1'-bifenilt 25 %-os TFA/DCM oldattal kezelünk 0 °C-on. A reakciót LC/MS-sel követjük nyomon, és ha teljessé válik, leállítjuk. Az elegyet ezután 10 %-os nátrium-karbonát oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert eltávolítva nyers terméket kapunk, melyet tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben. A maradékot szobahőmérsékleten DCM-ben feloldjuk, hozzáadunk 1,1 ekvivalens DMAP-t és 1 ekvivalens (dimetil-amino)-ecetsavat. Az elegyet ezután lehűtjük 0 °C-ra és részletekben hozzáadunk 1,1 ekvivalens EDC-t. 1 órát keverjük 0 °C-on, majd hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre. A reakciót TLC-vel és LC/MS-sel követjük nyomon. Rendszerint 12 órát keverjük szobahőmérsékleten, majd az elegyet hidrolizáljuk, 10 %-os nátrium-karbonát oldattal mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, és bepárolva nyers terméket kapunk. Ezt szilikagélen gyorskromatográfiásan tisztítjuk, 60 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a cím szerinti vegyüle-

15

20

25

30

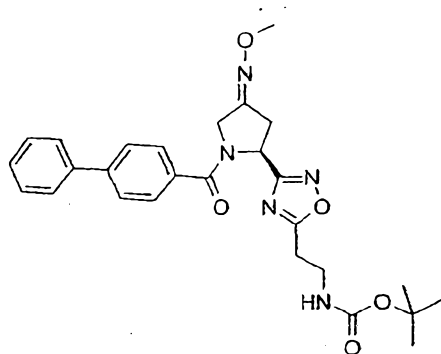
tet E- és Z-izomerek elegyeként kapjuk 45 %-os termeléssel, HPLC szerinti 88,1 %-os tisztaságban.

MS(ESI⁺): 477,25; MS(ESI⁻): 475,15.

54. példa

5 4-[[[(2S,4EZ)-2-(5-{2-[(terc-Butoxi-karbonil)-amino]-etil}-
-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-karbonil]-
-1,1'-bifenil

10



15

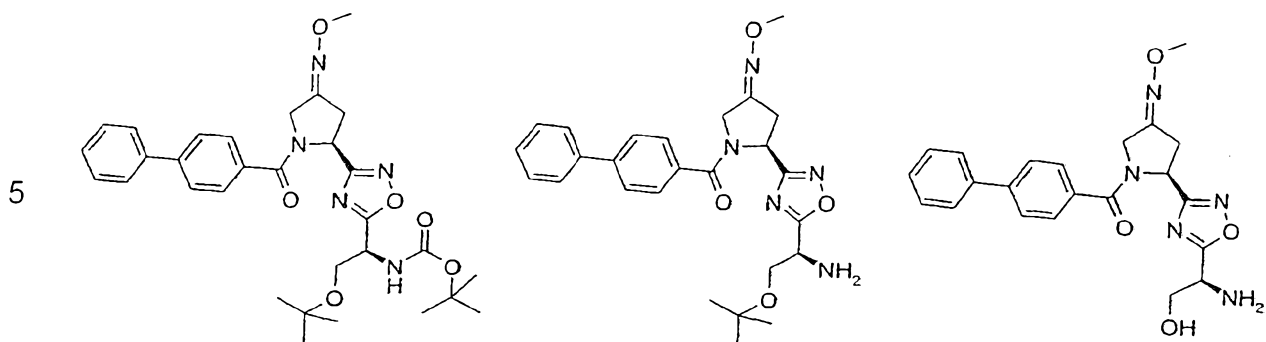
A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
 ([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és N-(terc-
 butoxi-karbonil)-β-alaninból kiindulva a cím szerinti vegyületet 75
 20 %-os termeléssel kapjuk, HPLC szerinti 91,9 %-os tisztaságban.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,36 (s, 9H, CH₃), 2,80-3,15 (m, 4H, CH₂), 3,51 (m, 2H, CH₂), 3,78 (s, 3H, NOCH₃), 4,27-4,42 (m, 2H, CH₂), 5,93 (m, 1H, CH), 7,39-7,56 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 506,20; MS(ESI⁻): 504,2.

25

55. példa

4-[[[(2S,4EZ)-2-(5-{(1S)-2-terc-Butoxi-1-[(terc-butoxi-karbo-
 nil)-amino]-etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirroli-
 dinil]-karbonil]-1,1'-bifenil; (3EZ,5S)-5-{5-[(1S)-1-amino-2-
 -terc-butoxi-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-
 30 -karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim; (3EZ,5S)-5-{5-[(1S)-1-
 -amino-2-hidroxi-etil]-1,2,4-oxadiazol-4-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-
 -il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
 10 [(1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-
 pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és (2S)-3-terc-
 butoxi-2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-propánsavból kiindulva a
 cím szerinti 4-[[[(2S,4EZ)-2-(5-[(1S)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxi-
 karbonil)-amino]-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-
 15 pirrolidinil]-karbonil]-1,2,4-bifenilt kapjuk 44 %-os termeléssel,
 HPLC szerinti 89,4 %-os tisztaságban.

MS(ESI⁺): 578,5.

100 mg, 1,80 mmól 4-[[[(2S,4EZ)-2-(5-[(1S)-2-terc-butoxi-1-
 [(terc-butoxi-karbonil)-amino]-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-
 20 (metoxi-imino)-pirrolidinil]-karbonil]-1,1'-bifenilt 25 %-os
 TFA/DCM oldattal kezelünk 0 °C-on 1 óra hosszat. A reakcióele-
 gyet ezután 10 %-os nátrium-karbonát oldattal meglúgosítjuk és
 DCM-mel extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézi-
 um-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert eltávolítva két termé-
 25 ket kapunk, melyeket gyorskromatográfiásan tisztítunk és szét-
 választunk, és így a kívánt termékeket, azaz a (3EZ,5S)-5-{5-
 [(1S)-1-amino-2-terc-butoxi-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-[(1,1'-
 bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot (termelés: 20
 %, tisztaság: 80,8 % HPLC szerint) és (3EZ,5S)-5-{5-[(1S)-1-
 30 amino-2-hidroxi-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-[(1,1'-bifenil]-4-il-
 karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot (termelés: 30 %, tiszta-
 ság: 98,1 % HPLC szerint) kapjuk E-/Z-izomerek elegyeként.

(3EZ,5S)-5-{5-[(1S)-1-Amino-2-terc-butoxi-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 9H, CH_3), 1,96 (m, 2H, NH_2), 2,83-3,18 (m, 2H, CH_2), 3,64-3,78 (m, 5H, CH_2 , NOCH₃), 4,23-4,43 (m, 2H, CH_2), 5,96 (m, 1H, CH), 7,30-7,56 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 478,0.

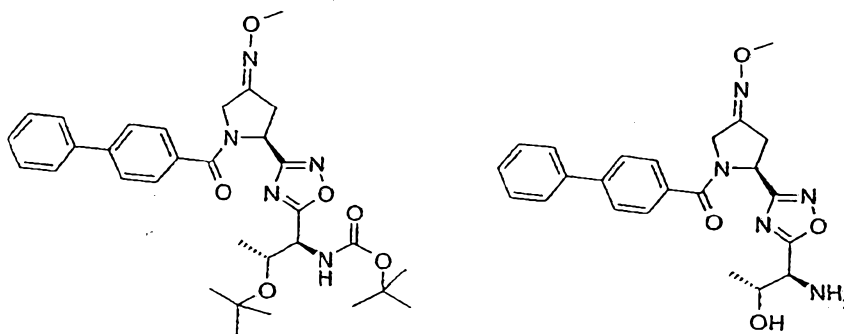
(3EZ,5S)-5-{5-[(1S)-1-Amino-2-hidroxi-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 2,90-3,15 (m, 2H, CH_2), 3,86 (s, 3H, NOCH₃), 4,05-4,42 (m, 4H, CH_2), 4,81 (m, 1H, CH), 5,89 (m, 1H, CH), 7,36-7,62 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 422,20; MS(ESI^-): 420,1.

56. példa

4-{[(2S,4EZ)-2-(5-{(1S,2R)-2-terc-Butoxi-1-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-karbonil}-1,1'-bifenil; (3EZ,5S)-5-{5-[(1S,2R)-1-amino-2-hidroxi-propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

20

25



A 15. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amidból (8-as intermedier) és (2S,3R)-3-terc-butoxi-2-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-butánsavból kiindulva a cím szerinti vegyületet, azaz 4-{[(2S,4EZ)-2-(5-{(1S,2R)-2-terc-butoxi-1-

[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-karbonil}-1,1'-bifenilt kapjuk 48 %-os termeléssel, HPLC szerinti 85,9 %-os tisztaságban.

MS(ESI⁺): 592,7.

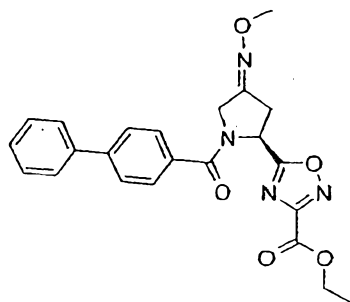
- 5 100 mg, 1,80 mmól 4-[[[(2S,4EZ)-2-(5-[(1S,2R)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-karbonil}-1,1'-bifenilt 25 %-os TFA/DCM oldattal kezelünk 1 óra hosszat. A reakcióelegyet 10 %-os nátrium-karbonát oldattal meglúgosítjuk és DCM-mel extraháljuk. A
10 szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert eltávolítva maradékot kapunk, melyet gyorskromatográfiásan tisztítunk. Diklór-metán és metanol elegyével eluálva a kívánt (3EZ,5S)-5-{5-[(1S,2R)-1-amino-2-hidroxi-propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-
15 metil-oximot kapjuk E-/Z-izomerek elegyeként 30 %-os termeléssel, HPLC szerinti 90,3 %-os tisztaságban.

- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,24-1,35 (m, 4H, CH₃, CH), 2,94-3,25 (m, 2H, CH₂), 3,83 (s, 3H, NOCH₃), 4,22-4,50 (m, 3H, CH, CH₂), 6,01 (m, 1H, CH), 7,38-7,60 (m, 9H, H arom.);
20 MS(ESI⁺): 436,3.

57. példa

Etil-5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-karboxilát

25



30

Az 1. példa B. módszerében leírt általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-

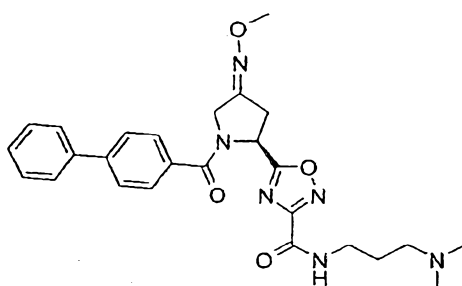
karbonsavból (2-es intermedier), etil-amino-(hidroxi-imino)-
etanoátból (7-es intermedier) és [1,1'-bifenil]-4-karbonsavból ki-
indulva gyorskromatográfiás tisztítás után a cím szerinti vegyü-
letet izoláljuk E-/Z-izomerek elegyeként olaj formájában, 35 %-os
5 termeléssel, HPLC szerinti 96,1 %-os tisztaságban.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,35 (t, 3H), 2,9-3,3 (m, 2H), 3,8
(m, 3H), 4,2-4,60 (m, 4H), 6,01 (s, 1H), 7,25-7,60 (m, 9H);
MS(ESI^+): 435,3.

58. példa

10 5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-
-pirrolidinil]-N-[3-(dimetil-amino)-propil]-1,2,4-oxadiazol-3-
-karboxamid

15



20 187 mg, 0,43 mmól 57. példa szerinti etil-5-[(2S,4EZ)-1-
([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-
oxadiazol-3-karboxilátot feloldunk 10 ml THF:víz 3:1 arányú ele-
gyében, és megkeverjük. Hozzáadunk 20 mg, 0,47 mmól, 1,1 ek-
vivalens lítium-hidroxidot, és az elegyet 2 órát keverjük szoba-
25 hőmérsékleten. A THF-et vákuumban eltávolítjuk, a maradékot
vízben hígítjuk, és az oldatot 2 csepp 6N sósavval megsavanyít-
juk (pH=5). A vizes fázist 2x10 ml DCM-mel extraháljuk. A szer-
ves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk, az oldószert vákuum-
ban eltávolítva 165 mg, 94 % savszármazékot kapunk sárga olaj
30 formájában. 102 mg, 0,25 mmól ilyen nyers intermediert feloldunk
5 ml DCM-ben és lehűtjük 0 °C-ra. Egy részletben hozzáadunk 53
mg, 0,28 mmól, 1,1 ekvivalens EDC.HCl-t, és az elegyet 10 per-

cig keverjük. Hozzáadunk 35 mg, 0,28 mmól, 1,1 ekvivalens N¹,N¹-dimetil-1,3-propán-diamint, és az oldatot egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután 2x5 ml 10 %-os vi-
 zes citromsavval mossuk. Az elválasztás nem megfelelő a ve-
 5 gyület részbeni vízzoldékonysága miatt. A szerves oldószert vá-
 kuumban eltávolítjuk, a maradékot szemi-prep-LC-vel tisztítva a
 cím szerinti vegyület 56 %-os termeléssel, HPLC szerinti 93 %-os
 tisztaságban kapjuk.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,0-2,1 (m, 2H), 2,8 (s, 6H), 2,9-
 10 3,3 (m, 4H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (m, 3H), 4,2-4,60 (m, 4H), 5,9 (s,
 1H), 7,25-7,65 (m, 9H), 7,8 (m, 1H); MS(ESI⁺): 491,4.

59. példa

Általános eljárás (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol-
 -származékok szilárd fázisú szintézisére, ahol B jelentése
 15 (IIa) képletű szubsztituens (lásd 13. reakcióvázlat)

a) Betöltési lépés

26 g, 100 mmól 100 mmól (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-
 4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavat (2-es intermediér) 150
 ml vízmentes DCM-es oldatát 34,97 g, 50 mmól Kaiser
 20 oximgyantához adjuk, melyet 200 ml vízmentes DCM-ben szusz-
 pendálunk. Ezután a szuszpenzióhoz 7,83 ml, 50 mmól
 diizopropil-karbodiimidet adunk, és egész éjjel szobahőmérsék-
 leten keverjük. A gyantát ezután a szivattyúnál leszűrjük, és
 egymás után DMF-fel, DCM-mel, végül dietil-éterrel mossuk,
 25 majd vákuumban 40 °C-on szárítjuk.

b) N-védőcsoport eltávolítási lépés

A betöltési lépésben kapott gyantát 200 ml trifluor-ecetsav
 20 %-os diklór-metános oldatával 30 percig rázzuk, majd a szí-
 vattyúnál leszűrjük, és egymás után DMF, DCM és végül dietil-
 30 éter alikvótokkal mossuk, majd szobahőmérsékleten vákuumban
 szárítjuk.

c) N-védőcsoport kialakítás

Az előző lépés szerinti gyantát egy 96-üregű szűrőlemezre visszük át (kb. 50 mg vízmentes gyanta/üreg), és minden üreget N-reakcióképes reagenssel kezelünk, pl. az alábbi oldatok valamelyikével:

- 5 a) 0,165 mmól savklorid és 0,165 mmól diizopropil-etil-amin
1 ml vízmentes diklór-metános oldatával, egész éjjel;
- b) 0,165 mmól sav és 0,165 mmól DIC (a karbonsav oldékonyságától függően), 1 ml vízmentes diklór-metán vagy NIP oldatával, egész éjjel;
- 10 c) 0,165 mmól izocianát 1 ml vízmentes THF-es oldatával, egész éjjel;
- d) 0,165 mmól szulfonil-klorid és 0,165 mmól diizopropil-etil-amin 1 ml NMP-s oldatával, egész éjjel;
- e) 0,165 mmól benzil-(alkil)-bromid és 0,165 mmól diizopropil-etil-amin 1 ml NMP-s oldatával, egész éjjel.
- 15

A lemezt ezután lezárjuk és egész éjjel szobahőmérsékleten rázzuk. A gyantákat leszűrjük, a gyantát egymást követően DMF, DCM és végül dietil-éter alikvótokkal mossuk, majd szobahőmérsékleten vákuumban szárítjuk.

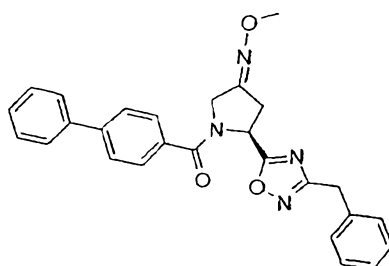
20 *d) Lehasítási lépés*

- 0,27 mmól amid-oxim komponenst (pl. 7-es intermedier) hozzáadunk az előző lépés szerinti 50 mg, 0,05 mmól funkcionizált oximgyanta sarzs 0,5-1 ml DCM-es szuszpenzióhoz, a lemezeket lezárjuk és a hétvége folyamán (kb. 66 óra) szobahőmérsékleten rázzuk. Szűrés után a kapott oldószert vákuumban lepároljuk. A maradékhoz 0,5-1 ml piridint adunk, és az oldatot egész éjjel visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Lehűtjük szobahőmérsékletre, majd az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékokat 0,5-1 ml DCM-ben újra feloldjuk. 2 x 0,5-1 ml 1 moláros vizes sósavval mossuk, majd az oldatokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban bepároljuk, így nyers termékeket kapunk, melyeket HPLC-vel és tömegspektroszkópiával analizálunk. Azokban az
- 25
- 30

esetekben, ahol N-Boc-védőcsoport van jelen az oxadiazol szubsztituenszen (pl. 40., 46-48. példák), 25 % TFA-t tartalmazó 3 ml DCM-es oldatot adunk a rendszerint 0,15 mmól nyers vegyülethez, és szobahőmérsékleten 40 percig keverjük. Ezután az oldószeret vákuumban eltávolítjuk, így N-védőcsoport nélküli termékeket kapunk.

60. példa

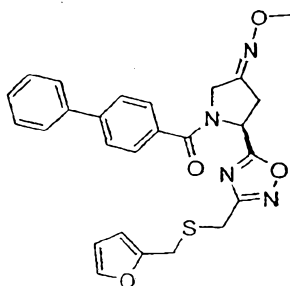
(3EZ,5S)-5-(3-Benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



Az 59. példa szerinti általános módszert követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és N'-hidroxi-2-fenil-etán-imid-amidból kiindulva kapjuk a cím szerinti vegyületet 86 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 453,2.

61. példa

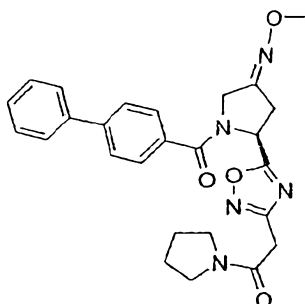
(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-{[2-furil-metil]-szulfanil}-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



Az 59. példa szerinti általános módszert követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és 2-[(2-furil-metil)-szulfanil]-N'-hidroxi-etán-imid-amidból kiindulva kapjuk a cím szerinti vegyületet 53 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 489,6.

62. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)-etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

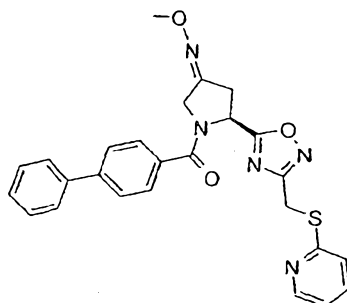


Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és (1Z)-N'-hidroxi-3-oxo-3-(1-pirrolidinil)-propán-imid-amidból kiindulva kapjuk a cím szerinti vegyületet 89 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 474,2.

63. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(2-piridinil)-szulfanil]-metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

5

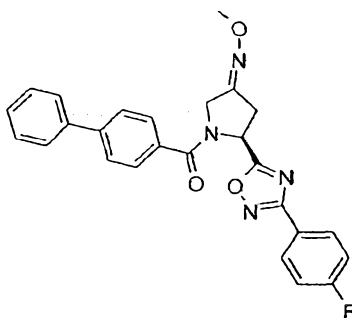


Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(tert-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és N'-hidroxi-2-(2-piridinil-szulfanil)-etán-imid-amidból kiindulva kapjuk a cím szerinti vegyületet HPLC szerint 66 %-os tisztaságban. MS(ESI⁺): m/z = 486,2.

64. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(4-fluor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

20

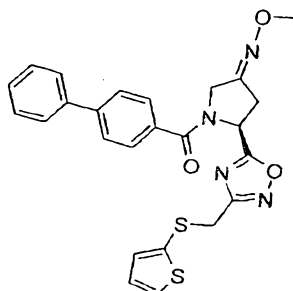


Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(tert-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és 4-fluor-N'-hidroxi-benzol-karboximid-amidból kiindulva a cím szerinti vegyületet kapjuk 79 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 457,2.

30

65. példa

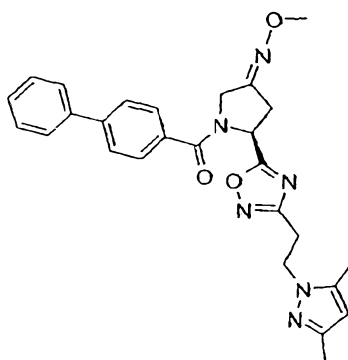
(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(2-tienil-szulfanil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermediér), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és N'-hidroxi-2-(2-tienil-szulfanil)-etán-imid-amidból kiindulva kapjuk a cím szerinti vegyületet 81 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 491,4.

66. példa

(3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



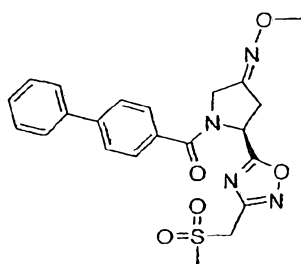
Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermediér), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N'-hidroxi-propán-imid-amidból kiindulva

kapjuk a cím szerinti vegyületet 79 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 485,3.

67. példa

5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(metil-szulfonil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

10

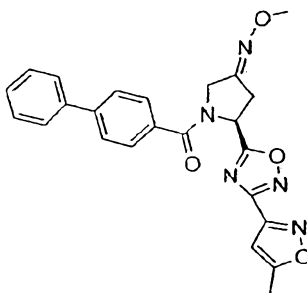


Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és N'-
15 hidroxi-2-(metil-szulfonil)-etán-imid-amidból kiindulva kapjuk a cím szerinti vegyületet 87 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 455,2.

68. példa

20 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(5-metil-3-izoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

25



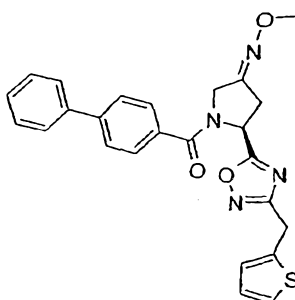
Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és N'-
30 hidroxi-5-metil-3-izoxazol-karboximid-amidból kiindulva a cím

szerinti vegyületet kapjuk 78 %-os tisztaságban HPLC szerint.
MS(ESI⁺): m/z = 444,2.

69. példa

5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-tienil-metil)-
-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

10

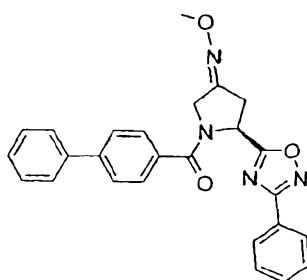


Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2s,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból
15 (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és N'-hidroxi-2-(2-tienil)-etán-imid-amidból kiindulva kapjuk a cím szerinti vegyületet 85 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 459,2.

70. példa

20 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-fenil-1,2,4-
-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

25



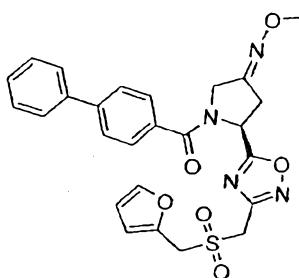
Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból
30 (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és N'-hidroxi-benzol-karboximid-amidból kiindulva a cím szerinti ve-

gyületet kapjuk 82 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺):
m/z = 439,2.

71. példa

5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-[(2-furil-metil)-
-szulfonil]-metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-
-oxim

10

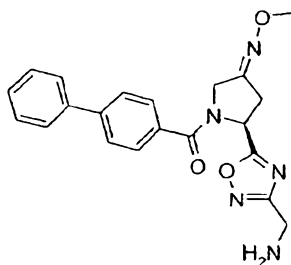


Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból
15 (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és 2-[(2-furil-
metil)-szulfonil]-N'-hidroxi-etán-imid-amidból kiindulva kapjuk a
cím szerinti vegyületet 88 %-os tisztaságban HPLC szerint.
MS(ESI⁺): m/z = 521,4.

72. példa

20 (3EZ,5S)-5-[3-(Amino-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-([1,1'-
-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

25



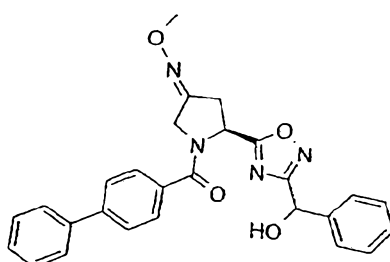
Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-
30 (terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból
(2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és terc-butyl-
(2Z)-2-amino-2-(hidroxi-imino)-etil-karbamátból (7-es intermedi-

er) kiindulva kapjuk a cím szerinti vegyületet 85 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 392,0.

73. példa

5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(RS)-hidroxi-(fenil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

10

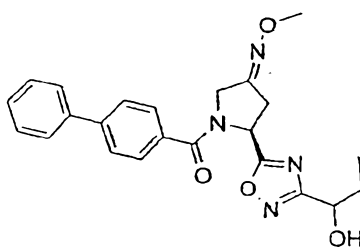


Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és (2RS)-N',2-dihidroxi-2-fenil-etán-imid-amidból (7-es intermedier) kiindulva kapjuk a cím szerinti vegyületet 75 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 469,3.

74. példa

20 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(1RS)-1-hidroxi-propil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

25



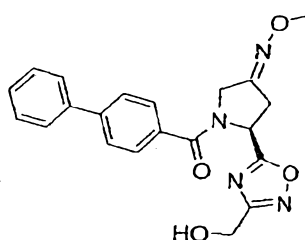
Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és (2RS)-N',2-dihidroxi-bután-imid-amidból (7-es intermedier) kiindulva

kapjuk a cím szerinti vegyületet 79 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 421,2.

75. példa

5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(hidroxi-metil)-
-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

10

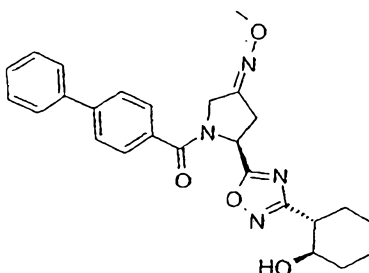


Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és N',2-dihidroxi-etán-imid-amidból (7-es intermedier) kiindulva kapjuk a
15 cím szerinti vegyületet 85 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 393,0.

76. példa

20 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(1S,2R)-2-
-hidroxi-ciklohexil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-
-metil-oxim

25



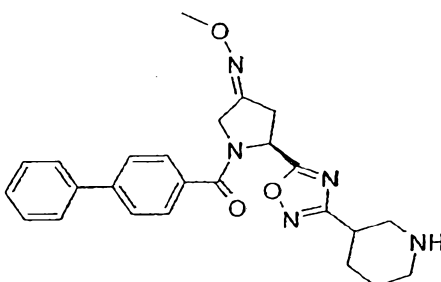
Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és (1S,2R)-N',2-dihidroxi-ciklohexán-karboximid-amidból kiindulva kapjuk a
30

cím szerinti vegyületet 85 %-os tisztaságban HPLC szerint.
MS(ESI⁺): m/z = 461,2.

77. példa

5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(3RS)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

10

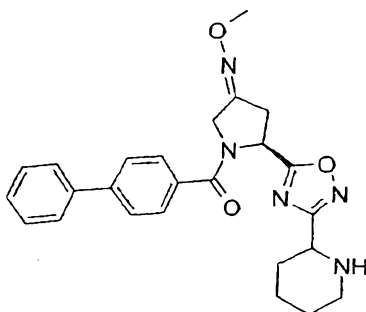


Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból
15 (2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és terc-butil-(3RS)-3-[amino-(hidroxi-imino)-metil]-1-piperidin-karboxilátból (7-es intermedier) kiindulva kapjuk a cím szerinti vegyületet 77 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 446,2.

78. példa

20 (3EZ,5S)-1-([1,1'-Bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(2RS)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

25



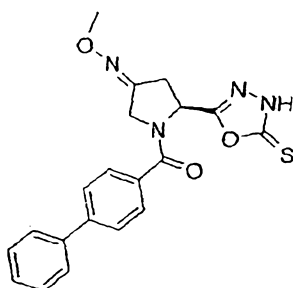
30

Az 59. példa szerinti általános eljárást követjük, (2S,4EZ)-1-(terc-butoxi-karbonil)-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karbonsavból
(2-es intermedier), [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridból és terc-butil-

(2RS)-2-[amino-(hidroxi-imino)-metil]-1-piperidin-karboxilátból (7-es intermedier) kiindulva kapjuk a cím szerinti vegyületet 78 %-os tisztaságban HPLC szerint. MS(ESI⁺): m/z = 446,2.

79. példa

5 Általános eljárás (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol-
-származékok oldószer fázisú szintézisére, ahol B jelentése
(III) képletű szubsztituens, X jelentése kénatom (9. és 11.
reakcióvázlat): (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-
10 -tioxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinon-O-metil-
-oxim



2,86 mmól, 780 mg terc-butil-(2S,4EZ)-2-(hidrazino-karbonil)-4-(metoxi-imino)-1-pirrolidin-karboxilát (9-es intermedier) 25 ml etanolos oldatához 0 °C-on hozzáadunk 6,86 mmól, 522
20 mg szén-diszulfidot és 3 mmól, 168 mg kálium-hidroxidot. Az elegyet 7 órát melegítjük visszafolyatós hűtő alatt. Az oldószert lepároljuk, a maradékot etil-acetátban újra feloldjuk és telített ammónium-kloriddal, 10 %-os nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát
25 felett szárítjuk és bepárolva a kívánt N-védett intermediert, azaz a terc-butil-(2S,4EZ)-4-(metoxi-imino)-2-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-pirrolidin-karboxilátot kapjuk sárgás olaj formájában, 200 mg mennyiségben, 23 %-os termeléssel.

¹H-NMR (CDCl₃). 1,46 (m, 9H, CH₃), 2,7-3,3 (m, 2H, CH₂),
30 3,88 (s, 3H, CH₃-O), 4,05-4,35 (m, 2H, CH₂), 5,29 (m, 1H, CH-N).
MS(APCI⁺): 313,0.

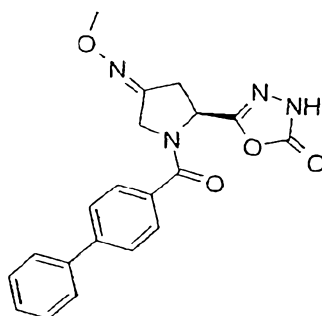
Az előző lépés szerinti N-védett intermediert, azaz 0,64 mmól, 200 mg terc-butil-(2S,4EZ)-4-(metoxi-imino)-2-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-pirrolidin-karboxilátot feloldunk 25 ml vízmentes DCM-ben 0 °C-on, és sósavgázt buboré-
 5 koltatunk keresztül az oldaton 20 percig. Az oldószert lepároljuk, a maradékot DCM-ben újra feloldjuk és lepároljuk. A maradékot ismét feloldjuk 20 ml vízmentes DCM-ben, és hozzáadunk 5,12 mmól, 518 mg trietil-amint, majd lassan hozzáadunk még előzőleg 0 °C-on DCM-ben oldott 0,64 mmól, 139 mg N-védőcsoport
 10 képző szert, pl. [1,1'-bifenil]-4-karbonil-kloridot. A reakcióelegyet egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyhez ezután hozzáadunk 200 mg pol-triszamint (3,45 mmól/g) az acil-klorid átöblítésére, és az elegyet további 5 órát keverjük, majd leszűrjük és a szűrletet telített ammónium-kloriddal és telített konyha-
 15 sóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A nyers terméket gyorskromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetát és ciklohexán 40:60 - etil-acetát és metanol 90:10 arányú lineáris gradiensét használjuk a "flash master"-en 37 percig, és így 40 mg cím szerinti (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-
 20 karbonil)-5-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapunk 16 %-os termeléssel.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,8-3,2 (m, 2H, CH₂), 3,9 (s, 3H, CH₃-O), 4,2-4,5 (m, 2H, CH₂), 5,95 (m, 1H, CH-N), 7,3-7,7 (m, 9H, Ar). MS(APCI⁺): 395,0; MS(APCI⁻): 393,0.

25 **80. példa**

Általános eljárás (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol-származékok oldószert fázisú szintézisére, ahol B = (III), X = O (9. és 11. reakcióvázlat): 5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on

5



1,84 mmól, 500 mg terc-butil-(2S,4EZ)-2-(hidrazinokarbonil)-4-(metoxi-imino)-1-pirrolidin-karboxilát (9-es intermedi-
 10 er) és 2,76 mmól, 279 mg trietil-amin 25 ml THF-es kevert olda-
 tához 0 °C-on hozzáadunk 2,76 mmól, 448 mg 1,1'-karbonil-
 diimidazolt. A keverést 5 órán keresztül folytatjuk. További adag
 trietil-amint és 1,1'-karbonil-diimidazolt adunk hozzá, és szoba-
 hőmérsékleten egész éjjel keverjük. Az oldószert lepároljuk, a
 15 maradékot etil-acetátban feloldjuk és telített ammónium-kloriddal
 és 10 %-os nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített konyhasóol-
 dattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk,
 szárazra párolva a kívánt N-védett intermediert, azaz a terc-
 butil-(2S,4E)-4-(metoxi-imino)-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-
 20 oxadiazol-2-il)-1-pirrolidin-karboxilátot kapjuk fehér hab formájá-
 ban, 460 mg mennyiségben, 84 %-os termeléssel.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,46 (s, 9H, CH₃), 2,8-3,25 (m, 2H, CH₂),
 3,88 (s, 3H, CH₃-O), 4,05-4,35 (m, 2H, CH₂), 5,06 (m, 1H, CH-N).
 MS(APCI⁺): 297,0.

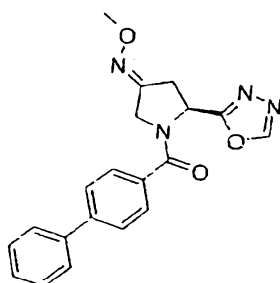
25 Az előző lépés szerinti N-védett intermediert, azaz a terc-
 butil-(2S,4E)-4-(metoxi-imino)-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-
 oxadiazol-2-il)-1-pirrolidin-karboxilátról a 49. példában leírt kö-
 rülmények között az N-védőcsoportot eltávolítjuk, majd N-
 acilezzük, így gyorskromatográfiás tisztítás után a cím szerinti
 30 [(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidi-
 nil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ont kapjuk 130 mg mennyiségben, 26
 %-os termeléssel.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,8-3,1 (m, 2H, CH_2), 3,84 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4,2-4,5 (m, 2H, CH_2), 5,75 (m, 1H, CH-N), 7,35-7,7 (m, 9H, Ar).
 $\text{MS}(\text{APCI}^+)$: 379,0; $\text{MS}(\text{APCI}^-)$: 377,0.

81. példa

5 Általános eljárás (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol-
-származékok oldószer fázisú szintézisére, ahol B jelentése
(IV) általános képletű szubsztituens, X = vegyértékvonal, R^8
= H (9. és 11. reakcióvázlat): (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-
-karbonil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim

10



15

2,86 mmól, 780 mg terc-butyl-(2S,4EZ)-2-(hidrazino-
karbonil)-4-(metoxi-imino)-1-pirrolidin-karboxilát (9-es intermedi-
er) 8 ml TMOF-es oldatához 3 csepp ecetsavat adunk, és a reak-
20 cióelegyet 4 óra alatt 80 °C-ra melegítjük, majd szobahőmérsék-
leten egész éjjel melegítjük. Az oldószert szárazra párolva 610
mg sárgás habot kapunk. A maradékot toluolban újra feloldjuk, és
hozzáadunk P_2O_5 -t. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt
melegítjük 2,5 órát, majd az oldószert lepároljuk. A maradékhoz
25 vizet adunk, és az oldatot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves
fázist telített ammónium-kloriddal és telített konyhasóoldattal
mossuk, így a kívánt N-védett intermediert, azaz a terc-butyl-
(2S,4E)-4-(metoxi-imino)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-pirrolidin-
karboxilátot kapjuk 330 mg, 63 % sárga olaj formájában. Az ^1H -
30 NMR analízis azt mutatja, hogy a termék 90 %-nál nagyobb tisztaságban van jelen. A vegyületet elég tisztának találjuk ahhoz,
hogy a következő lépésekben további tisztítás nélkül használ-

hassuk fel (csak 2 hely a TLC-n, Pancaldi feltárás, az E- és Z-izomereknek megfelelően, $R_f = 0,35$ és $0,47$, etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva).

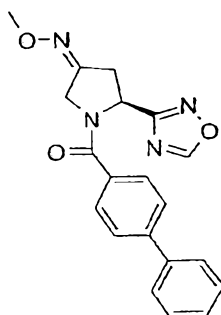
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,46 (széles m, 9H, CH_3), 2,8-3,3 (m, 2H, CH_2), 3,89 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4,05-4,3 (m, 2H, CH_2), 5,4 (m, 1H, CH-N). $\text{MS}(\text{APCI}^+)$: 283,0.

Az előző lépés szerinti terc-butil-(2S,4E)-4-(metoxi-imino)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-pirrolidin-karboxilát N-védett intermedieről a 49. példában leírt körülmények között az N-védőcsoportot eltávolítjuk, majd N-acilezzük, így gyorskromatográfiás tisztítás után a cím szerinti (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapjuk 80 mg mennyiségben, 10 %-os termeléssel.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,8-3,2 (m, 2H, CH_2), 3,65 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4,2-4,45 (m, 2H, CH_2), 5,95 (m, 1H, CH-N), 7,3-7,6 (m, 9H, Ar), 8,2 (s, 1H, CH hetero). $\text{MS}(\text{APCI}^+)$: 363,4.

82. példa

Általános eljárás (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol-származékok oldószer fázisú szintézisére, ahol B jelentése (IIb) általános képletű szubsztituens, $R^7 = \text{H}$: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim



170 mg, 0,48 mmól (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxi-imino)-2-pirrolidin-karboximid-amid (8-as intermedier) 20 ml TMOF-es szuszpenziójához katalitikus

mennyiségű para-toluolszulfonsavat adunk, és a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 16 órát melegítjük. Ezután a TMOF-t vákuumban lepároljuk és a maradékot 15 ml DCM-ben feloldjuk. Ezt 2x15 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Szilikagélen kromatografáljuk, 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a kívánt (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oximot kapjuk 59 mg mennyiségben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,9 (m, 3H), 4,3-4,6 (m, 2H), 6,1 (m, 1H), 7,3-7,7 (m, 9H), 8,7 (s, 1H). MS(APCI⁺): 363,2.

83. példa

Gyógyszerkészítmény előállítása

15 1-es készítmény: tablettá

Az (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol vegyületet száraz porként összekeverjük vízmentes zselatin kötőanyaggal kb. 1:2 tömegarányban. Kenőanyagként kis mennyiségű magnézium-sztearátot adagolunk. Az elegyet 240-270 mg-os tablettákká formáljuk egy tablettaprésben. Minden tablettá 80-90 mg pirrolidin-oxadiazol hatóanyagot tartalmaz.

2-es készítmény: kapszula

Az (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol vegyületet száraz porként összekeverjük egy keményítő hígítószerrel kb. 1:1 tömegarányban. Az elegyet 250 mg-os kapszulákba töltjük. Minden kapszula 125 mg pirrolidin-oxadiazol hatóanyagot tartalmaz.

3-as készítmény: folyadék

(I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol vegyületet, szacharózt és xantángumit megolvasztunk, egy 10 mesh méretű U.S. szitán keresztül engedjük, majd összekeverjük mikrokristályos cellulóz és nátrium-karboxi-metil-cellulóz 1:89 arányú vizes oldatával. Keverés közben hozzáadunk vízzel hígított nátrium-

benzoátot, ízesítő- és színezőanyagot. Ezután elegendő vizet adagolunk hozzá.

4-es készítmény: tabletta

Az (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol vegyületet szá-
 5 raz porként összekeverjük vízmentes zselatin kötőanyaggal kb.
 1:2 tömegarányban. Kenőanyagként kis mennyiségű magnézium-
 sztearátot adagolunk. Az elegyet 450-900 mg-os tablettákká for-
 máljuk egy tablettaprésben. Minden tabletta 150-300 mg
 pirrolidin-oxadiazol hatóanyagot tartalmaz.

10 5-ös készítmény: injekció

Az (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol vegyületet fel-
 oldjuk egy pufferezett steril fiziológiás sóoldatból álló, injektál-
 ható vizes közegben, így kielégítő koncentrációt kapunk.

84. példa

15 Biológiai kísérletek

Az (I) általános képletű vegyületekkel a következő kísérlete-
 ket végezhetjük:

a) **In vitro versenyeztető kötődési kísérlet szcintillációs
 közelítéses kísérlettel** (Pharmaceutical Manufacturing
 20 International, 1992, 49-53.o.: Cook, N.D. és tsai)

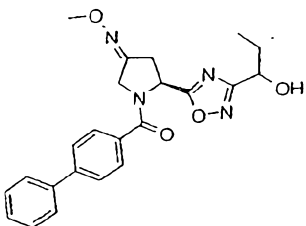
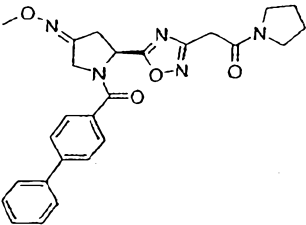
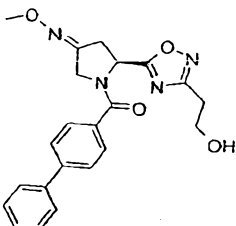
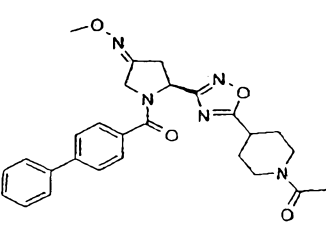
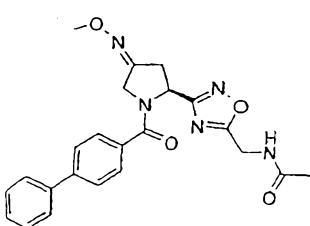
Ezekkel a kísérletekkel meghatározhatjuk a tesztvegyületek
 affinitását az OT receptorra. hOT receptort expresszáló
 HEK292EBNA sejtekből származó membránokat újra szuszpen-
 dálunk 50 mmól trisz-HCl-t (pH 7,4), 5 mmól magnézium-kloridot
 25 és 0,1 tömeg/térfogat % BSA-t tartalmazó pufferban. 2-4 µg
 membránt összekeverünk 0,1 mg búzacsíra aglutinin (WGA) SPA
 gyönggyel (A típus) és 0,2 nmól radiojelzett [¹²⁵I]-OVTA-val
 (OVTA: ornitin vazoaktív, amely az OT analógja versenyeztető
 kötődési kísérleteknél). A kísérleti össztérfogat 100 µl. A leme-
 30 zeket (Corning® NBS lemez) szobahőmérsékleten 30 percig
 inkubáljuk és egy Mibrobeta lemezszámlálón megszámloljuk. A

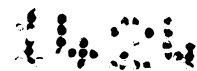
tesztvegyületeket 30 $\mu\text{mól}$, 10 $\mu\text{mól}$, 1 $\mu\text{mól}$, 300 nmól, 100 nmól, 10 nmól, 1 nmól, 100 pmól, 10 pmól koncentrációban használjuk. A versenyeztetési kötődési adatokat ismétlődő, nem lineáris, görbeközelítési program ("Prism") alkalmazásával analizáljuk.

- 5 Az (I) általános képletű pirrolidinszármazékok oxitocin receptorhoz való kötődési affinitását a fent leírt in vitro biológiai kísérlettel vizsgáltuk. Néhány vegyület reprezentatív értékei az alábbi 1. táblázatban szerepelnek. Az értékek az (I) általános képletű vegyületek oxitocin receptorhoz való kötődési affinitására
- 10 utalnak (IC_{50} ; $\mu\text{mól}$).

1. táblázat

Szerkezet	IUPAC-megnevezés	Kötődési affinitás humán OT-R-hez IC ₅₀ (μmól)
	(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,088
	(3EZ,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,021
	(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,211
	(3E,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,023
	(3Z,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,009

Szerkezet	IUPAC-megnevezés	Kötődési affinitás humán OT-R-hez IC ₅₀ (μmól)
	(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(1RS)-1-hidroxi-propil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,006
	(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)-etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,007
	(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,011
	(3EZ,5S)-5-[5-(1-acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,002
	N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-acetamid	0,003



Egy előnyös változat szerint a vegyületek 0,40 μmol -nál kisebb, még előnyösebben 0,1 μmol -nál kisebb kötődési affinitást mutatnak (IC_{50} , μmol).

- 5 b) 1. számú funkcionális kísérlet: Ca^{2+} mobilizáció gátlása FLIPR által (fluoreszcens leképező lemez olvasó)

A FLIPR egy fluoreszcens leképező gép, amely lézer alkalmazásával egy 96-üregű lemezt tud megvilágítani, és az üregek egyidejű leolvasása nagyszámú minta gyors mérését teszi lehetővé.

A kísérlet célja a méhösszehúzódnak kiváltásához szükséges, OT/OT-R által közvetített kalcium mobilizáció gátlásának kimutatása (I) általános képletű tesztvegyületek alkalmazásával.

- 15 A lemezek előkészítése: FLIPR-lemezeket előre bevonunk 10 $\mu\text{g/ml}$ PLL-lel (poli-L-lizin) és 10 % zselatinnal, hogy hozzáadjanak a HEK (humán embrió vese) sejtekhez 30 perctől 2 napig 37 °C-on. A sejteket 96-üregű lemezekre lemezeljük (60000 sejt/üreg).

- 20 Jelzés fluo-4-gyel: 50 μg fluo-4-et (fluoreszcens jelző) feloldunk 20 μl pluronsavban (20 % DMSO-ban). A feloldott fluo-4-et ezután 10 ml DMEM-mel (Dubecco-féle minimális esszenciális közeg - F12 közeg FCS /marha magzati szérum/ nélkül). A közeget eltávolítjuk a lemezekről, majd egyszer mossuk DMEM-F12 közeggel. Ekkor hozzáadunk 100 μl DMEM-F12 közeget, amely
- 25 fluo-4-et tartalmaz, és a sejteket 1-1,5 óra hosszat (CHO-sejtek) és 1,5-2 óra hosszat (HEK-sejtek) inkubáljuk. A sejtek most tartalmazzák a fluoreszcens jelzőt.

- 30 Puffer: 145 mmól nátrium-klorid, 5 mmól kálium-klorid, 1 mmól magnézium-klorid, 10 mmól Hepes, 10 mmól glükóz, EGTA (etilén-bisz-oxi-etilén-nitrilo-tetraecetsav). pH = 7,4-re igazítjuk.



A kísérlet végrehajtása: A fenti pufferben (1x) minimálisan 80 µl/üreg antagonistát (5x) állítunk elő (96-üregű lemezek). Az antagonistákat a lemezek üregeibe adagoljuk különböző koncentrációkban (30 µmól, 10 µmól, 1 µmól, 300 nmól, 100 nmól, 10 nmól, 1 nmól, 100 pmól, 10 pmól).

40 nmól koncentrációban OT-t adunk hozzá.

A sejten belül mobilizált Ca^{2+} mennyiségére érzékeny fluoreszcens jelző mennyiségét FLIPR berendezéssel határozhatjuk meg.

10 Az (I) általános képletű pirrolidinszármazékok hatásait a fenti in vitro biológiai kísérlettel határoztuk meg. Néhány vegyület reprezentatív értékét az alábbi 2. táblázatban adjuk meg. Az értékek az (I) általános képletű vegyületek azon képességére utalnak, hogy hatékonyan antagonizálják az oxitocin receptor által közvetített, oxitocin által kiváltott sejten belüli Ca^{2+} mobilizációt.

15

2. táblázat

Szerkezet	IUPAC-megnevezés	Ca ²⁺ mobilizáció gátlása, hOT-R IC ₅₀ (μmól)
	(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,004
	(3EZ,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,012
	(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,220
	(3EZ,5S)-1-[(2'-klór[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,001
	(3Z,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	0,004

c) 2-es számú funkcionális kísérlet: IP3-(inozit-trifoszfát)-
szintézis gátlása HEK/EBNA-OTR sejtekben

Ennek a kísérletnek a célja a méhösszehúzódnak kiváltásához szükséges OT/OT-R által közvetített IP3 szintézis gátlásának bemutatása (I) általános képletű tesztvegyületek alkalmazásával.

A sejtek stimulálása: HEK/EBNA OTR (patkány vagy humán) sejteket costar 12-üregű lemezekre helyezünk és 15-24 óráig kiegyensúlyozunk [^3H]-inozit radiojellel inozit pótlás nélkül közegben, 1 % FCS-sel (0,5 ml/üreg). 4 $\mu\text{Ci/ml}$ mennyiséget alkalmazunk. Ezután a jelet tartalmazó közeget kiszívjuk. Ezután hozzáadunk DMEM-et (FCS és inozit nélkül), 20 mmól hepes-t [4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazin-etán-szulfonsavat], 1 mg/ml, frissen előállított, 10 mmól lítium-kloridot tartalmazó BSA-t 10-15 perc alatt 37 °C-on. Az agonistát (azaz 10 nmól koncentrációjú oxitocint) és az antagonistákat (azaz az (I) általános képletű tesztvegyületeket 10 $\mu\text{mól}$, 1 $\mu\text{mól}$, 300 nmól, 100 nmól, 10 nmól, 1 nmól, 100 pmól, 10 pmól, 3 pmól koncentrációban) a szükséges idő, azaz 15-45 perc alatt hozzáadjuk, majd a közeget kiszívjuk. Az OT receptor antagonizálása miatt a radiojelzett inozitot foszforilezve kapjuk az IP3-at, a radiojelzett IP3 mennyiségét az ezt követő feldolgozás során határozzuk meg. A reakciót 1 ml STOP-oldattal (azaz 0,4 mól perklórsavval) állítjuk le és 5-10 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 0,8 ml-nyit áttesszünk 0,4 ml semlegesítő oldatot (0,72 mól KOH/0,6 mól KHCO_3) tartalmazó csövekbe, és a csöveket megforgatjuk és legalább 2 órát hideg helyen tartjuk.

Az IP-k elválasztása: A mintákat egy asztali centrifugában 3000-4000 rpm-nél 15 percig forgatjuk. 1 ml felülúszót átviszünk 2,5 ml vizet tartalmazó új csövekbe. 0,8 ml csomagolt gyantát kiegyensúlyozunk 20 ml vízzel, és az összes mintát kromatográ-

fiás oszlopokra öntjük, így választjuk szét az elegyet. A szabad inozit elkülönítésére kétszer mossuk 10 ml vízzel.

Az összes IP kimosása: 3 ml 1 mólos ammónium-formiát/0,1 mól hangyasav elegyét használjuk. Az eluátumot szcintillációs számláló csövekben összegyűjtjük, majd 7 ml szcintillációs folyadékot adunk hozzá. Az IP3 mennyiségét szcintillációs számlálóval határozzuk meg.

d) In vivo modell a méhösszehúzódnak gátlására

A kísérlet célja a tesztvegyületek biológiai hatásának kimutatása koraszülés és koraszületés in vivo modelljén.

Nem állapotos, Charles River CD(SD) BR, 9-10 hetes, 200-250 g súlyú nőstény patkányokat a kísérlet előtt 18 és 24 órával 250 µg/kg dietil-sztilbesztrollal (DES) kezeljük intraperitoneálisan. A kísérlethez az állatot 1,75 kg uretánnal érzéstelenítjük intraperitonálisan, és egy homeotermikus műtőasztalra helyezzük. A légcsövet izoláljuk és egy megfelelő polietilén (PE) csővel kanülözzük. Az alhason egy középvonali bemetszést ejtünk, az egyik méhszarvat kivesszük, feje végét PE240 csővel kanülözzük, a belső üreget 0,2 ml steril fiziológiás sóoldattal megtöltjük, majd egy "Gemini" erősítő/regisztráló rendszerhez csatlakoztatjuk egy P23ID Golud Statham nyomás átalakítóval, hogy a nyomást megmérhessük. A tesztvegyületek intravénás adagolásához egy nyakeret izolálunk és egy pillangótűhöz csatlakozó PE60 csővel kanülözzük, így lehetővé téve az adagolást egy orvosságos fecskendőn keresztül. A tesztvegyületek intraduodenális adagolásához a nyombelet izoláljuk és hasonlóképpen becsövezük a falán ejtett kis bemetszésen keresztül. Egy nyaki verőeret is izolálunk és becsövezünk egy PE60 katéterrel, majd egy vérmintagyűjtő fecskendőhöz csatlakoztatjuk (lásd lent). Egy stabilizációs időszak után 30 percenként azonos dózisú oxitocint fecskendezünk be intravénásan. Amikor az oxitocin kiválasztott dózisára összehasonlítható összehúzó méh-

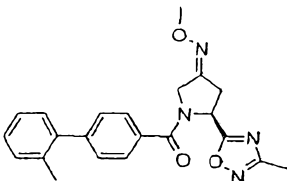
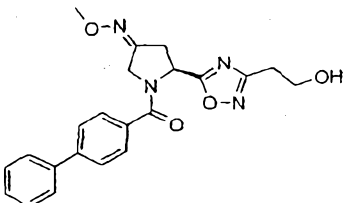
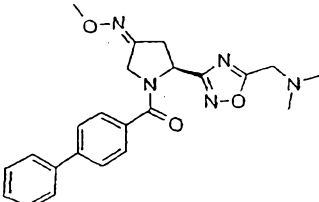
reakciókat kapunk, a tesztvegyületet 0,3; 1; 10 mg/kg (5 ml/kg infúzió, i.v.) és 30 mg/kg (7,5 ml/kg infúzió, i.v.), valamint 3 és 10 mg/kg (5 ml/kg, per os), 30 mg/kg (7,5 ml/kg, per os) és 60 mg/kg (10 ml/kg, per os) koncentrációban adagoljuk. A kezelés után megfelelő ideig további, azonos dózisú oxitocint fecskendezünk be, hogy a vizsgált vegyületek gátló hatását tanulmányozzuk. Az oxitocin által kiváltott méhösszehúzódnásokat a méhen belüli nyomás és az összehúzódnások számának mérésével határozzuk meg mennyiségileg.

10 Összesen 6 állatból áll egy-egy csoport, amelyet egy adott tesztvegyülettel adott koncentrációban kezelünk (lásd fent).

15 A tesztvegyületek hatását a kezelés előtti és utáni nyomásértékek összevetésével értékeljük ki. Ezenkívül a tesztvegyület adagolása után 2, 30, 90 és 210 perccel minden kísérleti állat bekanülözött nyaki verőeréből 0,5 ml-es vérmintát veszünk. A plazmát standard laboratóriumi eljárással kinyerjük, és a kapott mintákat -20 °C-on tároljuk.

20 Az (I) általános képletű pirrolidinszármazékok hatását a fenti in vivo biológiai kísérlettel vizsgáltuk. Egy példavegyület reprezentatív adatai a 3. táblázatban található. Az értékek az (I) általános képletű vegyület azon képességére utalnak, hogy hatá-
sosan antagonizálja patkányban az oxitocin által kiváltott méh-összehúzódnásokat.

3. táblázat

Szerkezet	IUPAC megnevezés	Adagolás módja; oldószer	Méhösszehúzódás %-os csökkenése	Dózis (mg/kg)
	(3Z,5S)-1-[(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	intravénás; NP3S; 5 ml/kg infúzió	-21,5±7,3	0,3
			-44,6±7,1	1
			-58,0±5,9	3
			-67,2±10,1	10
		intravénás; NP3S; 7,5 ml/kg infúzió	-80,3±5,1	30
	(3Z,5S)-1-[(1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	szubkután; NP3S; 5 ml/kg	-13,2±5,6	1
			-30,2±1,1	3
			-39,7±7,2	10
			-57,5±8,6	30
	(3Z,5S)-1-[(1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim	orális; NP3S; 5 ml/kg	-11,1±1,3	1
			-42,1±2,9	3
			-49,5±6,1	10
		orális; NP3S; 6 ml/kg	-74,4±4,2	30



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol-származékok és geometriai izomerjei, optikailag aktív enantiomerjei, 5 diasztereomerjei és racemát formái, valamint gyógyászatilag elfogadható sói - ahol
- A jelentése $-(C=O)-$, $-(C=O)-O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-CH_2-$;
- B jelentése oxadiazol- vagy tiadiazolgyűrű;
- 10 R^1 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril-, heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-csoport;
- R^1 a kapcsolódó oxigénatommal 3-8-tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűt képezhet, amely 1-2 további heteroatomot, mégpedig nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazhat, és amely adott esetben aril-, heteroaril- 15 vagy 3-8-tagú telített vagy telítetlen cikloalkilgyűrűvel kondenzált;
- R^2 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, 3-8-tagú cikloalkil-, acil-, (1-6 szénatomos alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-csoport, ahol a cikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoportok 1-2 további cikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal lehetnek kondenzálva;
- 20 R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy 25 halogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoport.
2. Az 1. igénypont szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék, ahol R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, különösen $-CH_3$.
- 30 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék, ahol A jelentése $-(C=O)-$.



4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék, ahol R^2 jelentése aril- vagy heteroaril-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék, ahol R^2 jelentése fenilcsoport.

6. Az 5. igénypont szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék, ahol a fenilcsoport egy fenilcsoporttal szubsztituált.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék, ahol B jelentése (IIa) vagy (IIb) általános képletű oxadiazol, ahol R^7 jelentése hidrogénatom, szulfonil-, amino-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinilcsoport, ahol az alkil-, alkenil-, alkinilláncok egy heteroatommal, mégpedig nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatommal lehetnek megszakítva; továbbá aril-, heteroaril-, telített vagy telítetlen 3-8-tagú cikloalkil-, heterocikloalkilcsoport, ahol a cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoportok 1-2 további cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal lehetnek kondenzálva; továbbá acil-, (1-6 szénatomos alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkenil)-aril-, (1-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkinil)-aril-, (1-6 szénatomos alkinil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkil)-cikloalkil-, (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-, (1-6 szénatomos alkenil)-cikloalkil-, (1-6 szénatomos alkenil)-heterocikloalkil-, (1-6 szénatomos alkinil)-cikloalkil-, (1-6 alkinil)-heterocikloalkil-, alkoxi-karbonil-, amino-karbonil-, (1-6 alkil)-karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-acil-, aril-acil-, heteroaril-acil-, 3-8 szénatomos (hetero)cikloalkil-acil-, (1-6 szénatomos alkil)-acil-oxi-, (1-6 szénatomos alkil)-alkoxi-, (1-6 szénatomos alkil)-alkoxi-karbonil-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, (1-6 szénatomos alkil)-acil-amino-, acil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-ureido-, (1-6 szénatomos alkil)-karbamát-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-ammónium-, (1-6 szénatomos alkil)-szulfonil-

oxi-, (1-6 szénatomos alkil)-szulfonil-, (1-6 szénatomos alkil)-szulfinil-, (1-6 szénatomos alkil)-szulfanil-, (1-6 szénatomos alkil)-szulfonil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-, hidroxilcsoport vagy halogénatom.

5 8. A 7. igénypont szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék, ahol R^7 jelentése szulfonil- vagy aminocsoport, továbbá 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril-, heteroaril-, 3-8-tagú cikloalkilcsoport, amely adott esetben legalább egy heteroatomot, mégpedig nitrogén-, oxigén-
10 és/vagy kénatomot tartalmaz, továbbá (1-6 szénatomos alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (1-6 szénatomos alkenil)-aril-, (1-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-, alkoxi-karbonil-, karbonsav-amid-, (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-, aril-karbonil- vagy heteroaril-karbonil-, (4-8 szénatomos cikloalkil)-karbonil-
15 csoport, mely csoportok legalább egy szulfonil- vagy aminocsoporttal vannak helyettesítve.

9. A 8. igénypont szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék, ahol R^7 jelentése (1-6 szénatomos alkil)-amino-, heterocikloalkil-, (1-6 szénatomos alkil)-heterocikloalkil-, amino-karbonil-, (1-6
20 szénatomos alkil)-amino-karbonil-, (1-6 szénatomos alkil)-acil-amino-, (1-6 szénatomos alkil)-szulfonil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

10. A 9. igénypont szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék, ahol R^7 jelentése dimetil-amino-metil-, 2-(dimetil-amino)-etil-, 1-
25 metil-3-piperidinil- vagy 4-(acetyl-1-piperazinil)-metil-csoport.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék, ahol B jelentése (III) vagy (IV) általános képletű izoxadiazol, ahol

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

30 R^8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, aril-, heteroaril-, telített vagy telítetlen 3-8-tagú cikloalkilcsoport, amely adott

esetben 1-3 heteroatomot, mégpedig nitrogén-, oxigén-
 és/vagy kénatomot tartalmaz, továbbá (1-6 szénatomos
 alkil)-aril-, (1-6 szénatomos alkil)-heteroaril-, (1-6 szénato-
 mos alkenil)-aril-, (1-6 szénatomos alkenil)-heteroaril-,
 5 alkoxi-karbonil-, karbonsav-amid-, 1-6 szénatomos alkoxi-,
 aril-oxi-, heteroaril-oxi-csoport, halogénatom, ciano-, (1-6
 szénatomos alkil-karbonil-, aril-karbonil- vagy heteroaril-
 karbonil-csoport, telített vagy telítetlen (4-8 szénatomos
 cikloalkil)-karbonil-csoport, ahol a cikloalkil-, aril- vagy
 10 heteroarilcsoport 1-2 további cikloalkil-, aril- vagy heteroaril-
 csoporttal lehetnek kondenzálva, ahol az alkil-, alkenil-,
 alkinillánc heteroatommal, mégpedig nitrogén-, oxigén- vagy
 kénatommal lehet megszakítva.

12. Az előző igénypontok bármelyike szerinti pirrolidin-
 15 oxadiazol-származék, ahol R^3 , R^4 , R^5 és R^6 mindegyike hidro-
 génatom.

13. Az előző igénypontok bármelyike szerinti pirrolidin-
 oxadiazol-származék, ahol A jelentése $-(C=O)-$, R^1 jelentése
 metilcsoport, R^2 jelentése bifenilcsoport, R^3 , R^4 , R^5 és R^6 min-
 20 degyike hidrogénatom, és B jelentése (IIa), (IIb), (III) vagy (IV)
 általános képletű oxadiazolgyűrű.

14. A 13. igénypont szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék,
 ahol B jelentése (IIa) vagy (IIb) általános képletű oxadiazolgyűrű.

15. Az előző igénypontok bármelyike szerinti pirrolidin-
 25 oxadiazol-származék, amely az alábbi vegyületek egyike:

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-metil-1,2,4-
 -oxadiazol-5-il)-3-pirrolidin-O-metil-oxim,

(3EZ,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-
 -1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidin-O-metil-oxim;

30 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-
 -il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;



- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 5 (3EZ,5S)-5-(3-benzil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-[(2-furil-metil)-szulfanil]-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)-etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 10 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(2-piridinil)-szulfanil]-metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(4-fluor-fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 15 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(2-tienil)-szulfanil]-metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 20 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(metil-szulfonil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(5-metil-3-izoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-tienil-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 25 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(3-[(2-furil-metil)-szulfonil]-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 30 (3EZ,5S)-5-[3-(amino-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(RS)-hidroxi-(fenil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(1RS)-1-hidroxi-propil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(hidroxi-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(1S,2R)-2-hidroxi-ciklohexil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 10 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(3RS)-
 15 -piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{3-[(2RS)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 (3EZ,5S)-1-[(2'-klór[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 20 (3EZ,5S)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-{[2'-(trifluor-metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 (3Z,5S)-1-[(2'-fluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 (3EZ,5S)-1-[(4'-fluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-
 25 -1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 (3EZ,5S)-1-[(2'-fluor[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
 30 (3E,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

- (3Z,5S)-1-[(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-
-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(fenoksi-metil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-fenil-1,2,4-
-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoksi-
-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-acetamid;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[4-(hidroxi-
10 -metil)-fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(2-hidroxi-etil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(2S)-2-hidroxi-2-
-fenil-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 15 {3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoksi-imino)-
-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil-formamid;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(metoksi-metil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(2-fenoksi-etil)-
20 -1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(2-metoksi-etil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-5-[5-(1-acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-
-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 25 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(2-piridinil)-
-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(3-tienil)-1,2,4-
-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-etil-1,2,4-
30 -oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-ciklopentil-1,2,4-
-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(RS)-hidroxi-(fenil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(1RS)-1-hidroxi-2-fenil-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(1R)-1-(dimetil-amino)-2-fenil-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 10 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3Z,5S)-5-{5-[(4-acetil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 15 (3EZ,5S)-5-[3-(1-acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-5-{5-[(4-acetil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 20 N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoksi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-3-(1-piperidinil)-propán-amid;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3S)-1-metil-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 25 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3R)-1-metil-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(6-hidroxi-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
- 30

(3EZ,5S)-5-{5-[(1S,2R)-1-amino-2-hidroxi-propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3S)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(3R)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

10 (3EZ,5RS)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(1-metil-3-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;
terc-butyl-(3R)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-piperidin-karboxilát;

4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-2,6-piperazin-dion;

15 (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3Z,5S)-1-[(2'-klór-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

20 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(1-metil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(1-metil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

25 (3EZ,5S)-5-{5-[(1S)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-N-[3-(dimetil-amino)-propil]-1,2,4-oxadiazol-3-karboxamid;

30 (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(dimetil-amino)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

terc-butil-(3S)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-piperidin-karboxilát;

5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[(4-metil-1-piperazinil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

10 etil-5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-karboxilát;

(3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

15 (3Z,5RS)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-3-(dimetil-amino)-propán-amid;

20 terc-butil-4-(2-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-etil)-1-piperazin-karboxilát;

(3EZ,5S)-1-[(2'-klór-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

25 (3EZ,5S)-1-[(4'-fluor-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-{5-[2-(dimetil-amino)-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

30 2-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-etil-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-acetát;

N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-2-(dimetil-amino)-acetamid;

5 (3EZ,5S)-1-[(2'-klór-4'-fluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

(3EZ,5S)-5-{5-[(1S)-1-amino-2-terc-butoxi-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

10 terc-butil-4-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-piperidin-karboxilát;

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-[5-(1-piperazinil-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

15 terc-butil-(4S)-4-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-butanoát;

4-{[(2S,4EZ)-2-(5-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil-karbonil}-1,1'-bifenil;

20 terc-butil-2-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-etil-karbamát;

2-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-etil-amino-acetát;

(3E,5S)-1-[(2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

25 (3EZ,5S)-1-[(2',4'-difluor-[1,1'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

4-{[(2S,4EZ)-2-(5-[(1S)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil-karbonil]-1,1'-bifenil};

30 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-5-(5-vinil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

4-{[(2S,4EZ)-2-(5-{(1S,2R)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxi-karbonil)-amino]-propil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-karbonil}-1,1'-bifenil;

(3Z,5S)-1-[(2',4'-difluor-[1,'-bifenil]-4-il)-karbonil]-5-(3-metil-
5 -1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinon-O-metil-oxim;

terc-butyl-4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-il-karbonil)-4-(metoxi-imino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-metil)-1-piperazin-karboxilát.

16. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti pirrolidin-
10 oxadiazol-származék gyógyszerként történő alkalmazásra.

17. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására koraszülés, koraszületés és fájdalmas menstruáció kezelésére és/vagy megelőzésére.

15 18. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék alkalmazása gyógyszerkészítmény előállítására oxitocin receptor modulálására.

19. A 18. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a modulálás az oxitocin receptor blokkolásából vagy az oxitocinnak a receptorá-
20 hoz való kötődésének antagonizálásából áll.

20. A 19. igénypont szerinti alkalmazás oxitocin receptor által közvetített rendellenességek kezelésére vagy megelőzésére.

21. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti pirrolidin-oxadiazol-származék alkalmazása orális adagolású gyógyszerkészítmény előállítására.
25

22. Gyógyászati készítmény, amely legalább egy, 1-15. igénypontok bármelyike szerinti pirrolidin-oxadiazol-származékot és egy gyógyászatilag elfogadható hordozót, hígítót vagy segédanyagot tartalmaz.

30 23. Eljárás (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol-vegyület, ahol B jelentése (IIb) általános képletű 1,2,4-oxadiazol-

csoport, előállítására, azzal jellemezve, hogy a 7. reakcióvázlat szerint járunk el.

24. Eljárás (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol vegyület előállítására, ahol B jelentése (IIa) általános képletű 1,2,4-oxadiazol-csoport, azzal jellemezve, hogy az 1. reakcióvázlat szerint járunk el.

25. Eljárás (I) általános képletű pirrolidin-oxadiazol vegyület előállítására, ahol B jelentése (III) vagy (IV) általános képletű 1,3,4-oxadiazol-csoport, azzal jellemezve, hogy a 9. reakcióvázlat szerint járunk el.

Applied Research Systems ARS Holding N.V.

helyett a meghatalmazott:

15

DANUBIA

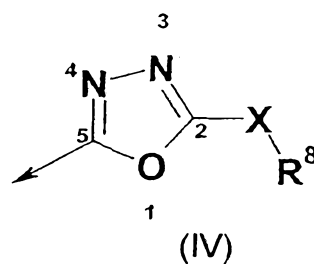
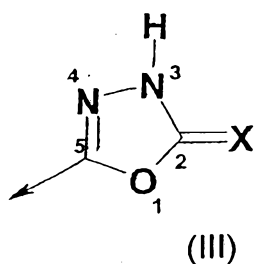
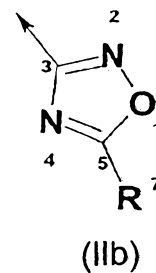
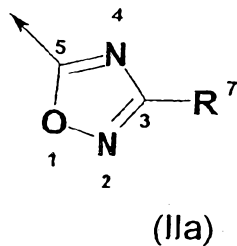
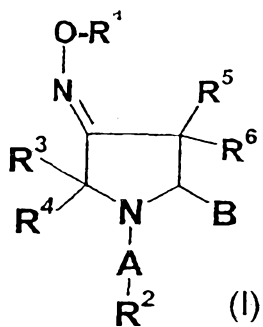
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

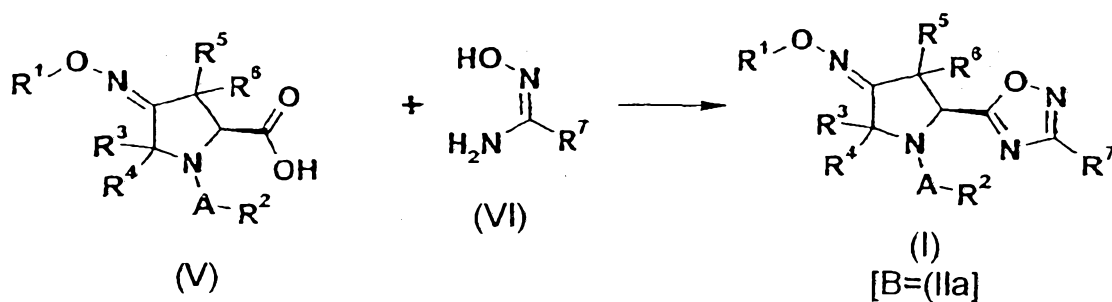
7 oldal rajzzal

2004. 04. 27.
PK

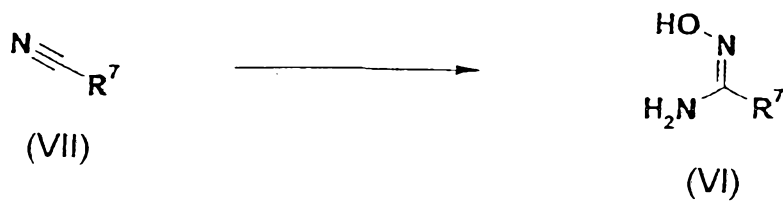
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



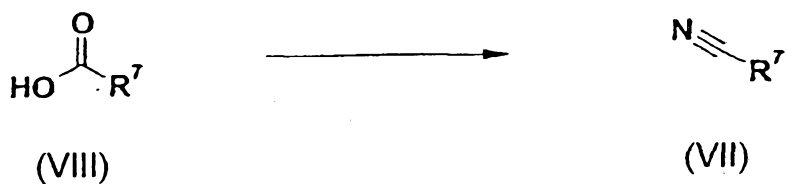
1. reakcióvázlat



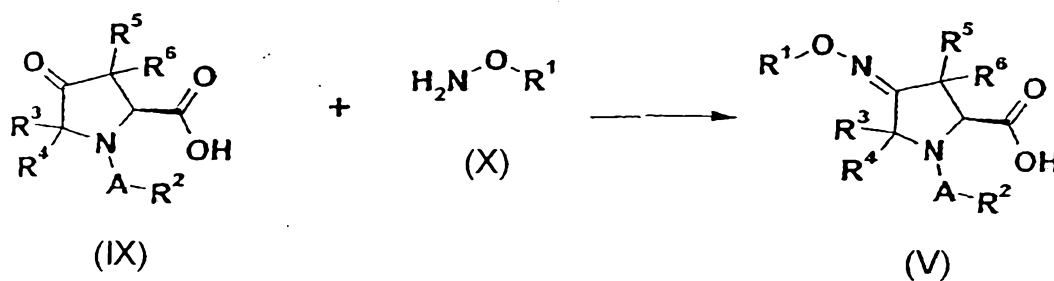
2. reakcióvázlat



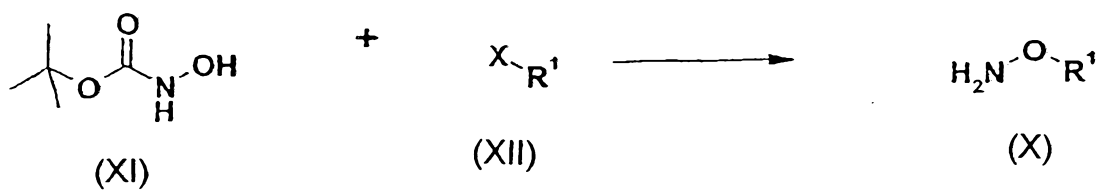
3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat

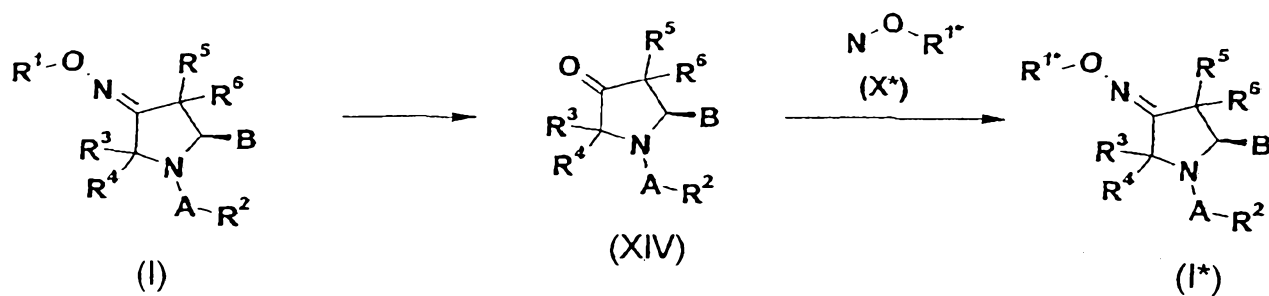
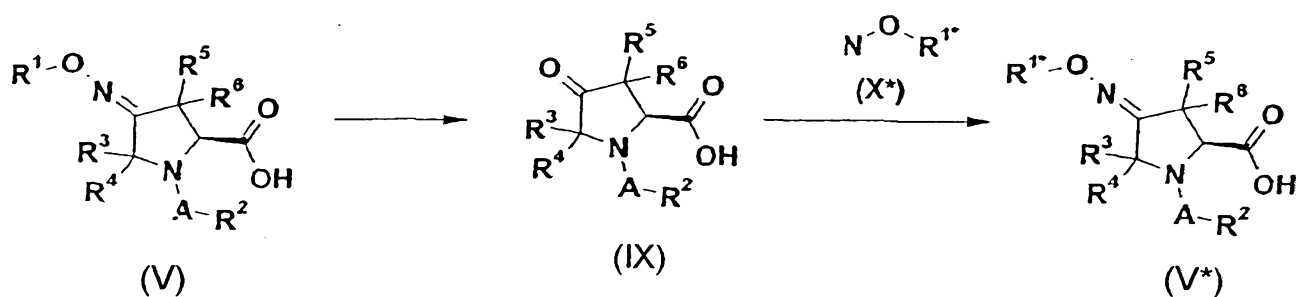
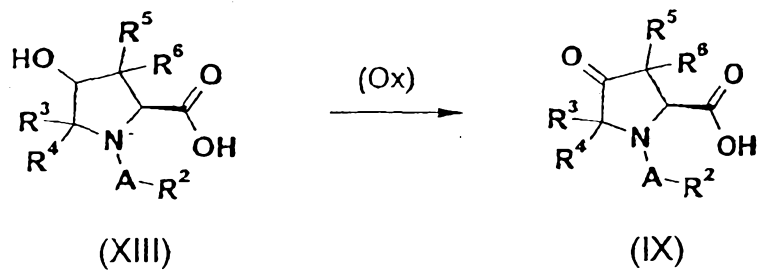


5. reakcióvázlat

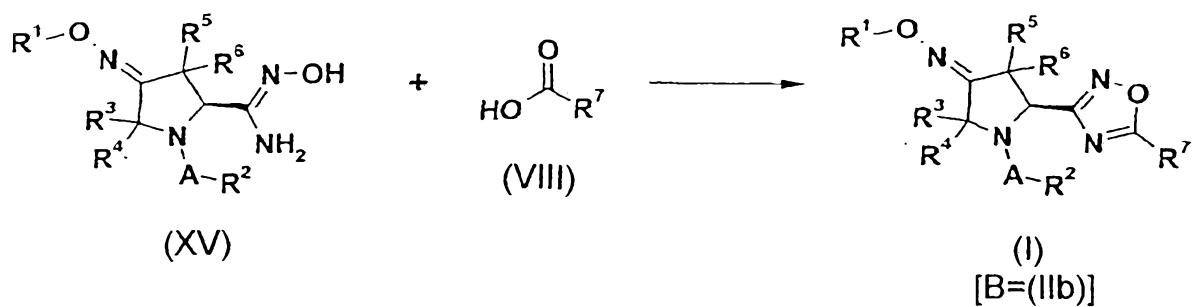


6. reakcióvázlat

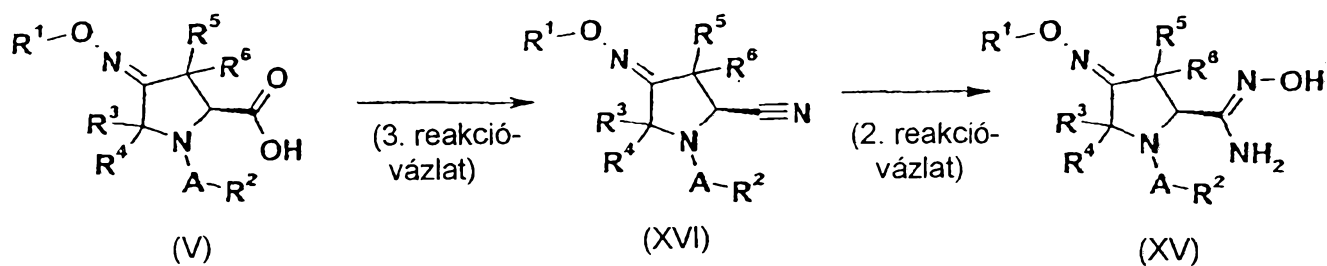
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



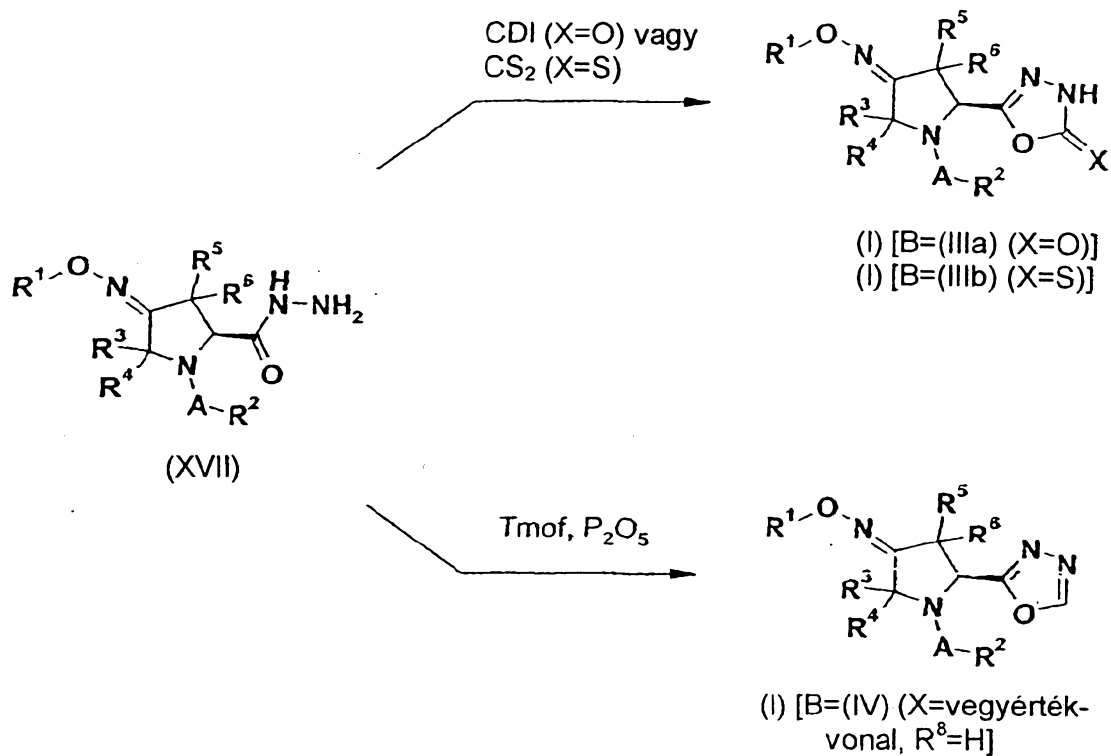
7. reakcióvázlat



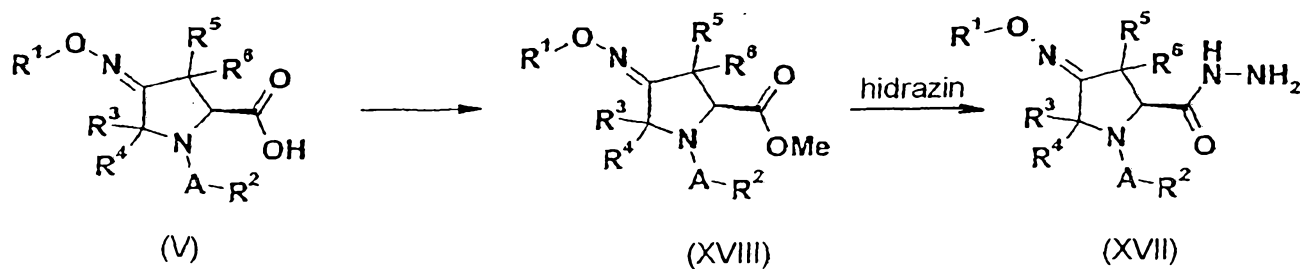
8. reakcióvázlat



9. reakcióvázlat

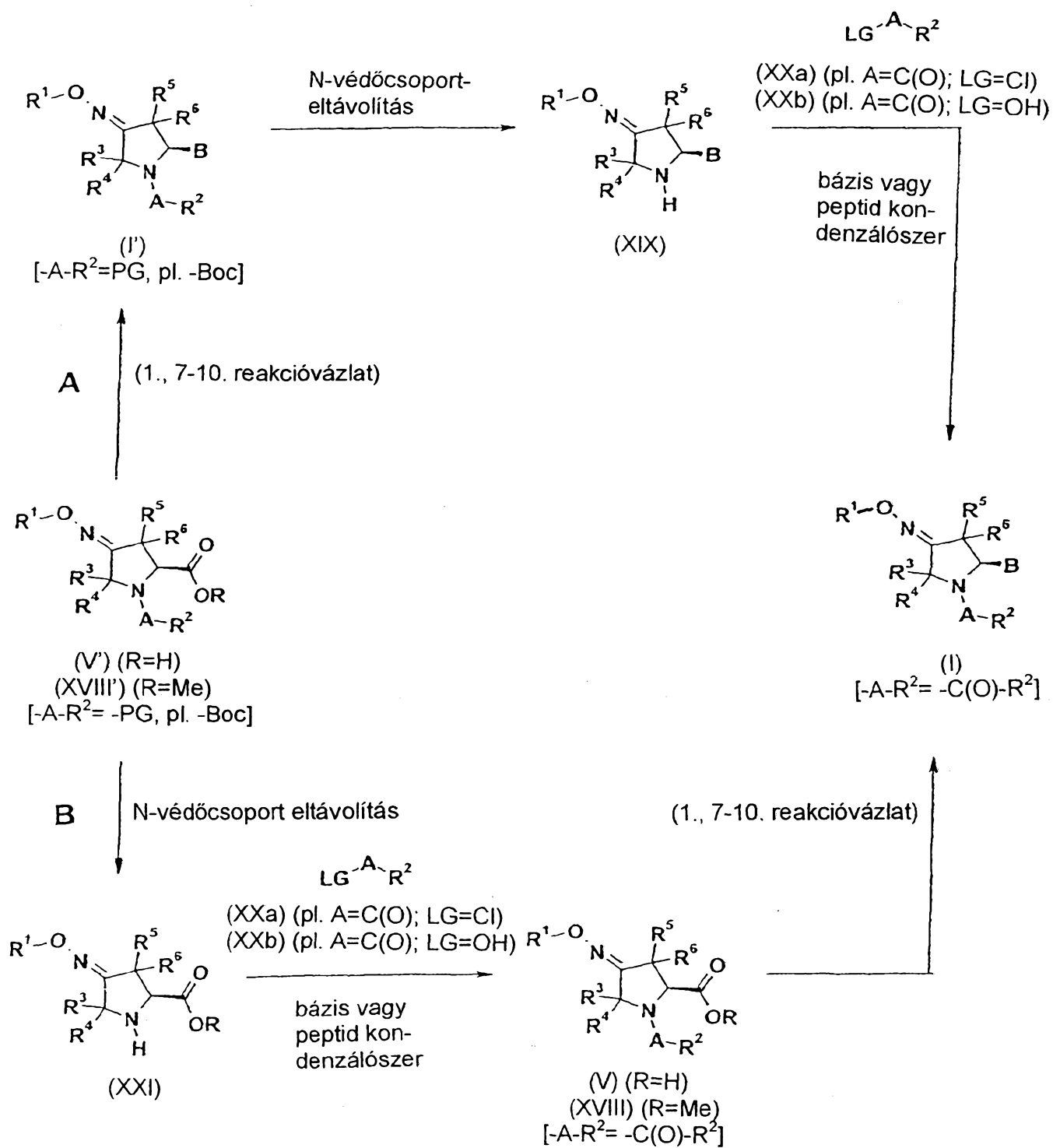


10. reakcióvázlat

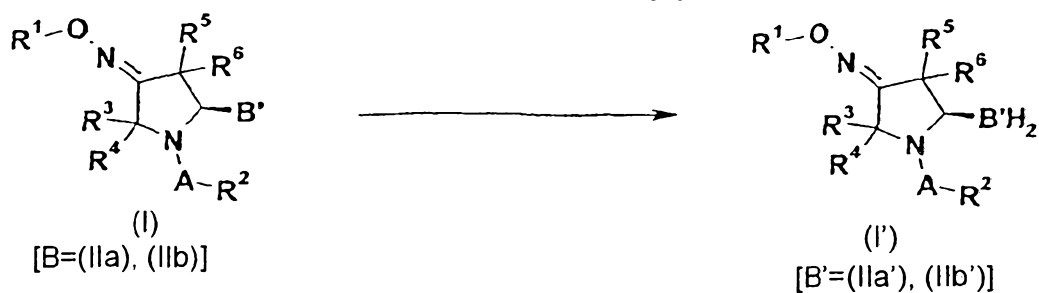


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

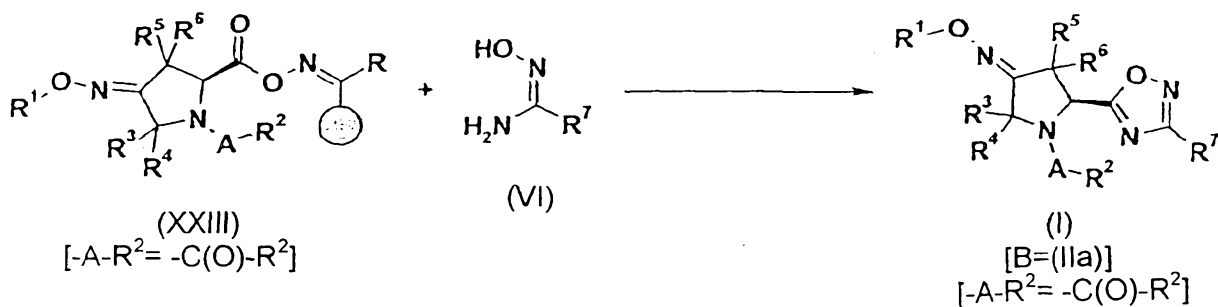
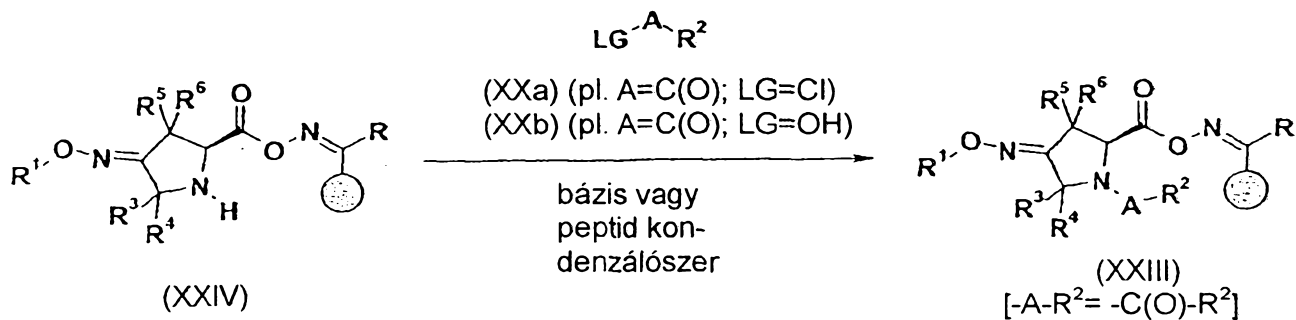
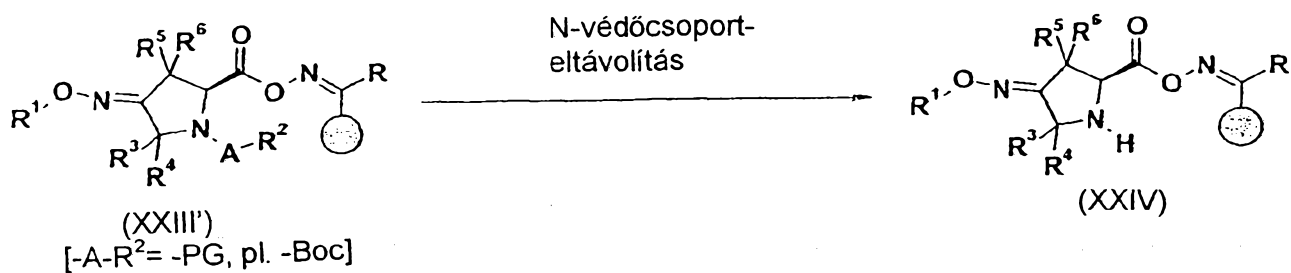
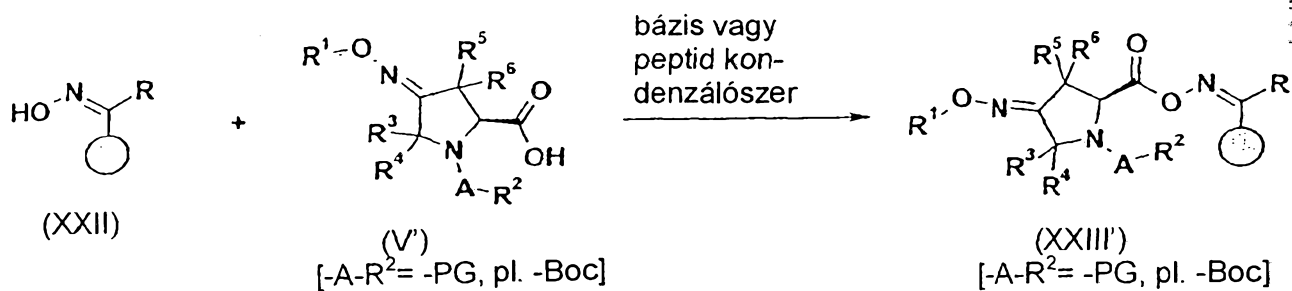
11. reakcióvázlat



12. reakcióvázlat



13. reakcióvázlat



14. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

