

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 305**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 207/14 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2002 E 02748785 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2012 EP 1444225**

54 Título: **Derivados de oxadiazol y tiadiazol-oxima de pirrolidina que son antagonistas del receptor oxitocina**

30 Prioridad:

18.06.2001 EP 01113632

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.03.2013

73 Titular/es:

**MERCK SERONO SA (100.0%)
CENTRE INDUSTRIEL
1267 COINSINS, VAUD, CH**

72 Inventor/es:

**SCHWARZ, MATTHIAS;
PAGE, PATRICK;
POMEL, VINCENT;
QUATTROPANI, ANNA y
THOMAS, RUSSELL, J.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 397 305 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxadiazol y tiadiazol-oxima de pirrolidina que son antagonistas del receptor oxitocina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de tiadiazol de pirrolidina y oxadiazol de pirrolidina, en particular para su uso como medicamentos, así como formulaciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de pirrolidina. Dichos derivados de pirrolidina son útiles en el tratamiento y/o prevención de trabajo de parto antes de término, nacimiento prematuro y dismenorrea. Preferentemente, los derivados de pirrolidina exhiben una actividad moduladora notablemente antagonista del receptor oxitocina. Más preferentemente, dichos compuestos son útiles en el tratamiento y/o prevención de estados de enfermedad mediados por oxitocina, incluyendo trabajo de parto antes de término, nacimiento prematuro y dismenorrea.

Antecedentes de la invención

En el campo de la obstetricia, uno de los problemas más importantes es el manejo del trabajo de parto antes de término y nacimiento prematuro ya que representan una causa principal de morbilidad y mortalidad perinatal.

15 Para el tratamiento de trabajo de parto antes de término se ha sugerido el uso de sulfato de magnesio y etanol. Sin embargo, el sulfato de magnesio en concentraciones plasmáticas superiores al intervalo terapéutico de 4 a 8 mg/dl puede provocar la inhibición de la conducción cardíaca y transmisión neuromuscular, depresión respiratoria y paro cardíaco, haciendo de ese modo que este agente sea inapropiado notablemente cuando la función renal está deteriorada.

20 El etanol es efectivo en la prevención trabajo de parto antes de término, pero no produce una correspondiente reducción en la incidencia de distrés respiratorio neonatal. También, se supone que el etanol tiene un impacto negativo en el feto.

Dos agentes terapéuticos adicionales caen dentro de los grupos de:

a) agonistas β 2-adrenérgicos, o

b) antagonistas de oxitocina

25 El receptor β 2-adrenérgico en general provoca una acción inhibitoria dentro de las células en las que se expresa (músculos, corazón, útero, etc.). Los agonistas β 2-adrenérgicos se utilizan para activar dicha acción inhibitoria del receptor. Por ello, los agonistas β 2-adrenérgicos son simpatomiméticos que – entre otros – inhiben la contractilidad uterina. Los agonistas β 2-adrenérgicos conocidos para el tratamiento de trabajo de parto antes de término son Ritodrina, Terbutalina y Albuterol.

30 Ritodrina (es decir, (R*,S*)-4-Hidroxi-.alfa.-[1-[[2-(4-hidroxifenil)etil] amino]etil]bencenometanol; véase el documento US 3.410.944 de N.V.Philips) es el agonista β 2-adrenérgico líder pero provoca un número de efectos colaterales cardiovasculares y metabólicos en la madre, incluyendo taquicardia, un incremento en la secreción de renina, hiperglucemia (e hipoglucemia reactiva en el infante)

35 Terbutalina (es decir, 5-[2-[(1,1-Dimetiletil)amino]-1-hidroxi-etil]-1,3-bencenodiol, documento US 3.937.838, Draco) y Albuterol (α 1-[[[(1,1-dimetiletil)amino]metil]-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol; documento US 3,644;353, Allen y Hanburys) son otros agonistas β 2-adrenérgicos y tienen efecto colaterales similares a aquellos de Ritodrina.

Una metodología más reciente para el tratamiento del trabajo de parto antes de término consiste en el uso de antagonistas de oxitocina.

40 La oxitocina (OT) es una hormona peptídica y provoca la contracción del útero de mamíferos durante el trabajo de parto. El correspondiente receptor oxitocina es similar a los receptores de vasopresina V_{1a} y V_2 y actúa a través de un receptor acoplado a la proteína G, acoplado a la activación de la fosfolipasa C y aumentos en IP_3 que liberan Ca^{2+} de los almacenamientos intracelulares. Los aumentos en el calcio intracelular que resulta llevar un incremento en la contracción del músculo liso a través de la activación de la cadena liviana de miosina 1Qnase. Los receptores de oxitocina (OT) aumentan drásticamente durante el transcurso del embarazo. Se ha demostrado que la concentración de los receptores de OT se correlaciona con la actividad uterina espontánea (M. Maggi et al. J.Ckllin.Endocrinol Metabot; 70; 1142, 1990). En los últimos pocos años, e ha acumulado evidencia que fuertemente sugiere que la oxitocina hormonal puede ser un iniciador fisiológico del trabajo de parto en varias especies de mamíferos incluyendo seres humanos. Además, se cree que la oxitocina ejerce este efecto en dos partes diferentes:

- contrayendo directamente el miometrio uterino, y

50 - mejorando la síntesis y liberación de las prostaglandinas contráctiles de la decidua/endometrio uterino. Estas prostaglandinas además, pueden ser importantes en el proceso de maduración cervical.

Por estos mecanismos, se inicia el trabajo de parto (en término y antes de término) por una mayor sensibilidad del útero a la oxitocina, resultante en parte como resultado de un aumento en el número de receptores de oxitocina en este tejido.

5 Mediante un bloqueo de la oxitocina tanto directa (contráctil) como indirecta (un mejoramiento en la síntesis de prostaglandinas), pueden lograrse efectos de la oxitocina en el útero. Un bloqueador de oxitocina, o antagonista, por ello se supone que es más eficaz para el tratamiento del trabajo de parto antes de término que los regímenes actuales.

10 Atosiban (es decir oxitocina, ácido 1-(3-mercaptopropanoico)-2-(O-etil-D-tirosina)-4-L-treonina-8-L-ornitina) es un pentapeptido cíclico que es el antagonista de OT mejor conocido (documento WO 9501368, FerringAB; J. Reprod Fertil., 101(2), 345-52 (English) 1994; Am. J. Obstet. Gynecol., 170(2), 474-8 (English) 1994). La principal desventaja del uso de antagonistas peptídicos como atosiban es el problema de la baja biodisponibilidad oral resultante de la degradación intestinal. En consecuencia, deben administrarse por vía parenteral.

15 También, el documento WO 96/22775 y el documento US-5,756,497 (Merck) divulgan benzoxazinil-piperidinas o benzoxazinonas como antagonistas del receptor de OT. Indanilpiperidinas y tolil-piperazinas son informadas por Evans et al. en J. Med. Chem., 35, 3919 (1992) como que son antagonistas de OT obtenibles por vía oral.

El documento WO 01/72705 se relaciona con derivados de pirrolidina útiles en el tratamiento y/o prevención de trabajo de parto antes de término, nacimiento prematuro y dismenorrea.

20 El documento WO 01/74769 divulga derivados de pirrolidina sustituidos útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos neurodegenerativos, enfermedades asociadas con tractos poliglutamina, epilepsia, isquemia, infertilidad, trastornos cardiovasculares, hipoxia renal, hepatitis y SIDA.

El documento WO 00/66119 divulga inhibidores de la sintetasa del ácido ribonucleico de transferencia (tRNA), sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los inhibidores son apropiados para el uso como agentes antimicrobianos.

25 El documento WO 98/25901 se relaciona con derivados de indolin-2-ona que tienen afinidad para los receptores de vasopresina y/o ocitina.

El documento EP-A-0694536 se relaciona con derivados de 1-bencil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona, que tienen afinidad para los receptores de vasopresina y/o ocitina.

30 Biochim. Biophys. Chim. Acta 1343, 160 (1997) debate las enzimas específicas (peptidasas) que reconocen el aminoácido prolina. El mismo describe los roles o roles potenciales que estas enzimas pueden tener fisiológicamente y las consecuencias de su disfunción en diversos estados de enfermedad.

J. Med. Chem. 29, 959 (1986) investiga la capacidad de un número de péptidos y péptidos modificados para revertir la amnesia inducida por ataque electroconvulsivo en roedores.

35 Ahora se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son antagonistas de oxitocina y se unen a al receptor oxitocina. Cuando los receptores de oxitocina unidos por los compuestos de la presente invención, la oxitocina es antagonizada siendo bloqueada desde su receptor y de ese modo es incapaz de ejercer sus efectos farmacológicos o biológicos. Los compuestos de la presente invención son por ello útiles en el tratamiento y prevención del trabajo de parto antes de término y nacimiento prematuro. Los compuestos también son útiles para la interrupción del trabajo de parto preparatorio para el nacimiento por cesárea. En particular los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y prevención de trastornos relacionados con la oxitocina de animales, preferentemente mamíferos y especialmente seres humanos.

40 Los compuestos de la presente invención también son útiles en el tratamiento de dismenorrea que puede definirse como un dolor cíclico asociado a la menstruación durante los ciclos ovulatorios. Se cree que los dolores resultan de las contracciones uterinas e isquemia, probablemente mediados pro el efecto de prostaglandinas producido en el endometrio secretor. Al bloquear los efectos directos e indirectos de oxitocina o el útero, un antagonista de la oxitocina es más eficaz para el tratamiento de dismenorrea que los regímenes actuales..

Descripción de la invención

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de diversos restos químicos que conforman los compuestos en conformidad con la invención y tienen como objeto aplicarse uniformemente en toda la especificación y reivindicaciones a menos que una definición expresamente expuesta disponga una definición más amplia.

50 "Alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Este término está ejemplificado pro grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo y similares.

"Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un anillo

simple (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo). Los arilos preferentes incluyen fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

"Aрил-алquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo bencilo, fenetilo y similares.

5 "Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático de anillo fusionado tricíclico o bicíclico o heteroaromático monocíclico. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo opcionalmente sustituido, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínico, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalínico, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo, purínico, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo.

15 "Heteroaril-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, e incluyen 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo o 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.

"Alqueno C₂-C₆" se refiere a grupos alqueno que tienen preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 ó 2 sitios de insaturación alquénica. Los grupos alqueno preferibles incluyen etenilo (-CH=CH₂), n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂), y similares.

20 "Aрил-алquínico C₂-C₆" se refiere a grupos alquínico C₂-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo 2-fenilvinilo y similares.

"Heteroaril-alquénico C₂-C₆" se refiere a grupo alquénico C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-(3-piridinil)vinilo y similares.

25 "Alquínico C₂-C₆" se refiere a grupos alquínico que preferentemente tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación alquínica, los grupos alquínico preferentes incluyen etínico (-C=CH), propargil(-CH₂C=CH), y similares.

"Aрил-алquínico C₂-C₆" se refiere a Grupos alquínico C₂-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo feniletínico y similares.

"Heteroaril-alquínico C₂-C₆" se refiere a grupos alquínico C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-tieniletínico y similares.

30 "Cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo carboxílico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un anillo simple (por ejemplo, ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, norbornilo). Los cicloalquilo preferentes incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, norboenilo y similares.

"Cicloalquil-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo, incluyendo ciclohexilmetilo, ciclopentilpropilo, y similares.

35 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ en conformidad con la definición anterior, en la que hasta 3 átomos de carbono son reemplazados por heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, NR, R estando definido como hidrógeno o metilo. Los heterocicloalquilo preferente incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, y similares.

40 "Heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo, 4-morfolinilmetilo, (1-metil-4-piperidinil)metilo y similares.

"Carboxi" se refiere al grupo -C(O)OH.

"Carboxi-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo 2-carboxietil y similares.

45 "Acilo" se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye H, "alquilo C₁-C₆", "alquénico C₂-C₆", "alquínico C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", heterocicloalquilo, "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquénico C₂-C₆", "heteroaril-alquénico C₂-C₆", "aril-alquínico C₂-C₆", "alquínico heteroarilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆".

"Acil-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilmetilo y similares.

50 "Acil-arilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenilo y similares.

"Acil-heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilpiridilo y similares.

"Acil-(hetero)C₃-C₈" se refiere a grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tienen un sustituyente acilo.

5 "Aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R en el que R incluye H, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆".

10 "Aciloxi-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aciloxi, incluyendo 2-(acetiloxi)etilo y similares.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-R en el que R incluye "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆", "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆".

15 "Alcoxi-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxi, incluyendo 2-etoxietilo y similares.

"Alcoxycarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR en el que R incluye "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆ arilo", "heteroaril-alquinilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆".

20 "Alcoxycarbonil-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxycarbonilo, incluyendo 2-(benciloxycarbonil)etilo y similares.

25 "Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "heteroaril-alquinilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆".

"Aminocarbonil-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo y similares.

30 "Acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "heteroaril-alquinilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆".

"Acilamino-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilamino, incluyendo 2-(propionilamino)etilo y similares.

35 "Ureido" se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" en el que cada R, R', R" es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "heteroaril-alquinilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆", y en el que R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

40 "Ureido-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente ureido, incluyendo-2. (N'-metilureido)etilo y similares.

45 "Carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "Cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "heteroaril-alquinilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆".

50 "Amino" se refiere al grupo -NRR' en el que cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "heteroaril-alquinilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆", y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

"Amino-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un amino sustituyente, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

- "Amonio" se refiere a un grupo con carga positiva -NRR'R", en el que cada R, R',R" es independientemente, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₃-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "Heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆", y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.
- "Amonio-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente de amonio, incluyendo 2-(1pirrolidinil)etilo y similares.
- "Resto ionizable" se refiere a un resto que puede transformarse en una sal por ejemplo por protonación. Los ejemplos de restos amino o sulfonilo son ejemplos para restos ionizables/protonables.
- "Halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- "Sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO₂-R en el que R se selecciona de H, "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO₂-CF₃, "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilo C₁-C₆" "arilo" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "alquinilheteroarilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆".
- "Sulfoniloxi-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfoniloxi, incluyendo 2-(metilsulfoniloxi)etil y similares.
- "Sulfonilo" se refiere al grupo "-SO₂-R" en el que R se selecciona de H, "arilo", "heteroarilo", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO₂-CF₃, "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "heteroaril-alquinilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆".
- "Sulfonil-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonil)etil y similares.
- "Sulfinilo" se refiere a un grupo "-S(O)-R" en el que R se selecciona de H, "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "heteroaril-alquinilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆".
- "Sulfinil-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfinilo, incluyendo 2-(metilsulfinil)etil y similares.
- "Sulfanilo" se refiere a grupos -S-R en los que R incluye H, "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "heteroaril-alquinilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆". Preferente los grupos sulfanilo incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, y similares.
- "Sulfanil-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfanilo, incluyendo 2-(etilsulfanil)etil y similares.
- "Sulfonilamino" se refiere a un grupo NRSO₂-R' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "heteroaril-alquinilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆".
- "Sulfonilamino-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente sulfonilamino, incluyendo 2-(etilsulfonilamino)etil y similares.
- "Aminosulfonilo" se refiere a un grupo -SO₂-NRR' en el que cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo C₁-C₆" o "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "aril-alquenilo C₂-C₆", "heteroaril-alquenilo C₂-C₆", "aril-alquinilo C₂-C₆", "heteroaril-alquinilo C₂-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆".
- "Aminosulfonil-alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminosulfonilo, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil)etil y similares.
- "Sustituido o no sustituido" : A menos que sea condicionado por la definición del sustituyente individual, los grupos detallados más arriba, como grupos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "arilo" y "heteroarilo", etc. pueden ser sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆",

"alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "aril-alquilo C₁-C₆", "heteroaril-alquilo C₁-C₆", "cicloalquil-alquilo C₁-C₆", "heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆", "amino", "amonio", "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxicarbonilo", "ureido", "carbamato", "arilo", "heteroarilo", "sulfinilo", "sulfonilo", "alcoxi", "sulfanilo", "halógeno", "carboxi", trihalometilo, ciano, hidroxí, mercapto, nitro, y similares. Alternativamente dicha sustitución también podría comprender situaciones en las que los sustituyentes vecinos han pasado por cierre anular, notablemente cuando están involucrados sustituyentes funcionales vecinos, formando de ese modo, por ejemplo, lactamos, lactonas, anhídridos cíclicos, sino también acetales, tioacetales, aminales formados por cierre anular por ejemplo en un esfuerzo por obtener un grupo protector.

"Sales o complejos farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejo de los compuestos identificados más abajo de fórmula que retienen la actividad biológica deseada. Lo ejemplos de dicha sales incluyen, pero no se limitan a sales de adición ácidas formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido apmoico, ácido algínico, ácido poliglutáico, ácido naftalen sulfónico, ácido naftalen disulfónico, ácido metanosulfónico y ácido poli-galacturónico. Dichos compuestos también pueden administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por el experto en la técnica, que específicamente incluyen la sal de aonio cuaternario de la fórmula NR₄⁺Z⁻, en la que R, R', R'' es independientemente hidrógeno, alquilo, o bencilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinaoato, mandeloato, y difenilacetato).

"Derivado Farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que con la administración al receptor, e capaz de proporcionar directamente o indirectamente, la actividad divulgada en la presente memoria.

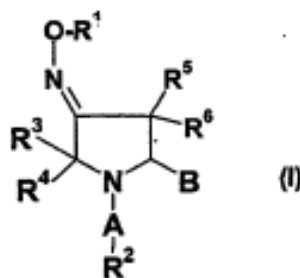
"Exceso enantiomérico" (ee) se refiere a los productos que se obtienen por síntesis asimétrica, es decir, una síntesis que incluye materiales de partida y/o reactivos no racémicos o una síntesis que comprende al menos una etapa enantioselectiva, según la que se produce un excedente de un enantiómero en el orden de al menos aproximadamente 52% ee. En ausencia de una síntesis asimétrica, habitualmente se obtienen productos racémicos que sin embargo también tienen la actividad inventiva expuesta como antagonistas de OT-R.

La fórmula general (I) de la presente invención también comprende sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racémicas, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la formula (I) son sales de adición ácidas formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables como sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato hidrógeno, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanoulfanato, bencenoulfanato y para-toluenoulfanato.

Un aspecto de la presente invención consiste en compuestos de oxadiazol y tiadiazol de pirrolidina de fórmula (I).

Los derivados de oxadiazol y tiadiazol de pirrolidina en conformidad con la formula I son apropiado para modular, en particular para inhibir la función OT-R y más específicamente para antagonizar el receptor oxitocina. Cuando el receptor oxitocina está unido por los compuestos en conformidad con formula I, la oxitocina es antagonizada siendo bloqueada desde su receptor y es por ello incapaz de ejercer sus efectos farmacológicos o biológicos. Los compuestos de la presente invención son por ello, en particular, útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con la oxitocina de mamíferos y en particular de seres humanos.

Los compuestos en conformidad con la presente invención son aquellos de fórmula I.



Dicha fórmula también comprende sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racémicas, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales preferentes farmacéuticamente aceptables del compuesto I son sales de adición ácidas formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables como sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato hidrógeno, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanoulfanato (mesilato), bencenoulfanato y para-toluenoulfanato.

En dicha fórmula (I), A se selecciona del grupo que consiste en $-(C=O)-$, $-(C=O)-O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-CH_2-$. Mucho más preferente A es un grupo carbonilo.

B es un anillo oxadiazol o tiadiazol.

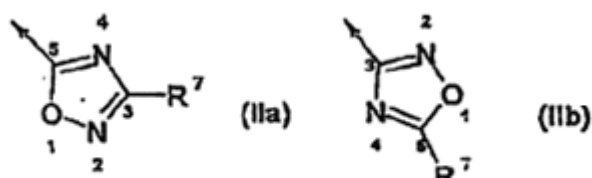
R^1 se selecciona del grupo que comprende o consiste en H o alquilo C_1-C_6 , más preferente un grupo metilo.

- 5 R^2 se selecciona del grupo que comprende o consiste en arilo, o grupos aril-alquilo C_1-C_6 . Más preferente es un acilo, en particular un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, por otro grupo fenilo (proporcionando de ese modo un resto bifenilo).

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno.

- 10 Lo derivados de pirrolidina preferentes in aquello compuestos en conformidad con la fórmula I en lo que R^1 se selecciona del grupo que consiste en H o alquilo C_1-C_6 , en particular CH_3 . A es $-(C=O)-$, R^2 es particularmente un grupo bifenilo.

En conformidad con una realización preferente, el sustituyente B es un sustituyente 1,2,4 oxadiazol que puede estar unido al anillo pirrolidina de acuerdo con los siguientes modos (IIa) o (IIb).



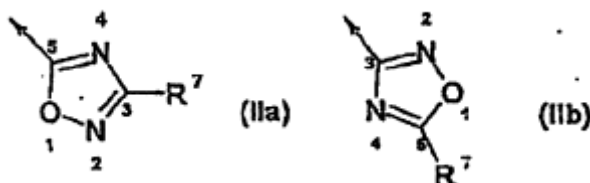
- 15 En dichas fórmulas (IIa) y (IIb), R^7 se selecciona del grupo que comprende o que consiste en hidrógeno, sulfonilo, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , en el que dichas cadenas de alquilo, alquenilo, alquinilo pueden ser interrumpidas por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 8 miembros saturado o insaturado, heterocicloalquilo, en el que dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden fusionarse con 1-2 otros grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, un resto acilo, aril-alquenilo C_1-C_6 , heteroaril-alquenilo C_1-C_6 , aril-alquinilo C_1-C_6 , cicloalquil-alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 , cicloalquil-alquenilo C_1-C_6 , heterocicloalquil-alquenilo C_1-C_6 , cicloalquil-alquinilo C_1-C_6 , heterocicloalquil-alquinilo C_1-C_6 , alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, carboxi-alquilo C_1-C_6 , acil-alquilo C_1-C_6 , arilacilo, heteoarilacilo, acil-(hetero)cicloalquil C_3-C_8 , aciloxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxycarbonil-alquilo C_1-C_6 , aminocarbonil-alquilo C_1-C_6 , acilamino-alquilo C_1-C_6 , acilamino, ureido-alquilo C_1-C_6 , carbamato de alquilo C_1-C_6 , amino-alquilo C_1-C_6 , amonio-alquilo C_1-C_6 , sulfoniloxi-alquilo C_1-C_6 , sulfonil-alquilo C_1-C_6 , sulfinil-alquilo C_1-C_6 , sulfanil-alquilo C_1-C_6 , sulfonilaino- alquilo C_1-C_6 , aminosulfonil-alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, halógeno, ciano.

Específicamente, R^7 puede seleccionarse del grupo que consiste en un carboxi o un resto amino.

- 30 Alternativamente, R^7 , R^7 puede seleccionarse del grupo que consiste en de cualquiera de lo sustituyentes mencionados más arriba que lleva al menos un carboxi o un resto amino. Un resto ionizable preferente (protonable) es una amina terciaria cíclica (que es un heterocicloalquilo).

Más preferentes son amino-alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo como piperazinas o piperidinas, heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 , aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo C_1-C_6 , acilamino-alquilo C_1-C_6 , sulfonil-alquilo C_1-C_6 , carboxi-alquilo C_1-C_6 . Más preferentes son dimetilaminometilo, 2-(dimetilamino)etilo, 1-metil-3-piperidinilo, (4-acetil-1-piperazinil)-metilo.

- 35 En conformidad con otra realización, el sustituyente B es un 1,3,4-oxadiazol de fórmula (IV) o su tautómero de fórmula (III):



En dichas fórmulas (IIa) y (IIb), R^7 se selecciona del grupo que comprende o consiste en hidrógeno, sulfonilo, amino, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , en el que dichas cadenas de alquilo, alquenilo, alquinilo pueden ser interrumpidas por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 8 miembros

5 saturado o insaturado, heterocicloalquilo, en el que dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heterarilo pueden fusionarse con 1-2 otros grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, un resto acilo, aril-alqueno C₁-C₆, heteroaril-alqueno C₁-C₆, aril-alqueno C₁-C₆, cicloalquil-alquilo C₁-C₆, heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, cicloalquil-alqueno C₁-C₆, heterocicloalquil-alqueno C₁-C₆, cicloalquil-alqueno C₁-C₆, heterocicloalquil-alqueno C₁-C₆, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, carboxi-alquilo C₁-C₆, acil-alquilo C₁-C₆, arilacilo, heteoarilacilo, acil-(hetero)cicloalquil C₃-C₈, aciloxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonil-alquilo C₁-C₆, aminocarbonil-alquilo C₁-C₆, acilamino-alquilo C₁-C₆, acilamino, ureido-alquilo C₁-C₆, carbamato de alquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, amonio-alquilo C₁-C₆, sulfoniloxi-alquilo C₁-C₆, sulfonil-alquilo C₁-C₆, sulfinil-alquilo C₁-C₆, sulfanil-alquilo C₁-C₆, sulfonilaino- alquilo C₁-C₆, aminosulfonil-alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halógeno, ciano.

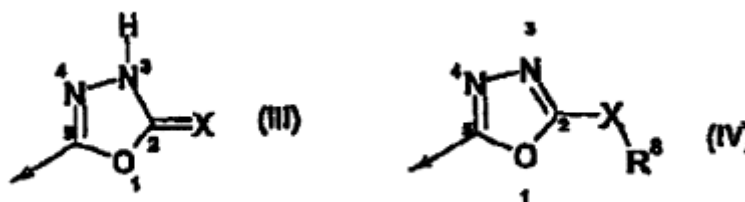
10 Específicamente, R⁷ puede seleccionarse del grupo que consiste en un carboxi o un resto amino.

Alternativamente, R⁷ puede seleccionarse del grupo que consiste en cualquiera de los sustituyentes mencionados más arriba que llevan al menos un carboxi o un resto amino. Un resto ionizable preferente (protonable) es una amina terciaria cíclica (que es un heterocicloalquilo).

15 Más preferentes son amino-alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo como piperazinas o piperidinas, heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, aminocarbonilo, aminocarbonil-alquilo C₁-C₆, acilamino-alquilo C₁-C₆, sulfonil-alquilo C₁-C₆, carboxi-alquilo C₁-C₆. Más preferentes son dimetilaminometilo, 2-(dimetilamino)etilo, 1-metil-3-piperidinilo, (4-acetil-1-piperazinil)-metilo.

Los derivados más preferentes son aquellos compuestos en conformidad con la fórmula I en la que A es -(C=O), R¹ es un grupo metilo, R² es un grupo bifenilo, cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es H y B es un oxadiazol en conformidad con las fórmulas IIa, IIb, III y IV, particularmente un 1,2,4 oxadiazol de fórmula IIa o IIb.

20 En conformidad con otra realización, el sustituyente B es un 1,3,4-oxadiazol de fórmula (IV) o su tautómero de fórmula (III).



25 X en dichas fórmula (III) y (IV) es O o S, por la que en caso que el caso de fórmula IV, C también puede ser un enlace. En el caso en el que X es O o S, y R⁸ es hidrógeno, los compuestos de fórmula IV representan los tautómeros correspondientes de fórmula III:

30 R⁸ de fórmula (IV) se selecciona del grupo que comprende o consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo o heterarilo pueden fusionarse con 1-2 otros grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 8 miembros saturado o insaturado, que opcionalmente contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, un resto acilo, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, aril-alqueno C₁-C₆, heteroaril-alqueno C₁-C₆, alcoxycarbonilo, amida carboxílica, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, ciano, carbonil-alquilo C₁-C₆, arilcarbonilo o heteroarilcarbonilo, carbonil-cicloalquilo C₁-C₆, en el que dichos grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo pueden fusionarse con 1-2 otros grupos cicloalquilo o arilo heterarilo y en el que dichas cadenas de alquilo, alqueno, alqueno pueden ser interrumpidas por un heteroátomo seleccionado de N, O o S.

35 Lo derivado de pirrolidina más preferente son aquellos compuestos en conformidad con la fórmula I en la que A es -(C=O), R¹ es un grupo metilo, R² es un grupo fenilo, cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es H y B es un oxadiazol en conformidad con las fórmulas IIa, IIb, III y IV, particularmente un oxadiazol de fórmula IIa o IIb.

40 Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden existir por ello como enantiómero o diastereoisómeros. Debe entenderse que la invención incluye tanto mezclas como isómeros o enantiómeros individuales separados de los compuestos de la fórmula I. En una realización particularmente preferente, los derivados de pirrolidina en conformidad con la fórmula I se obtienen en un exceso enantiomérico de al menos 52 % ee, preferentemente de al menos 92-98% ee.

Los ejemplos específicos de compuestos de fórmula I incluyen los siguientes.

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]4-ilcarbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

(3EZ,5S)-1-([2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

45 (3EZ, 5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

ES 2 397 305 T3

- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-5-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-[(2-furilmetil)sulfanil]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(2-piridinilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(2-tienilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 10 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(metilsulfonil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(5-metil-3-isoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(2-tienilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 15 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-[(2-furilmetil)sulfonil]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-5-[3-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(RS)-hidroxi(fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 20 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(1RS)-1-hidroxiopropil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 25 (3Z,5RS)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(3RS)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(2RS)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-[(2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 30 (3EZ,5S)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3Z,5S)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3E,5S)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 35 (3E,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3Z,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(fenoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

ES 2 397 305 T3

- N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil) acetamida
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-(4-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3- pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3 pirrolidinona O-metiloxima
- 5 {3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il} metilformamida
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(2-fenoxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-5-(5-(1-acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 10 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(3-tienil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 15 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(RS)-hidroxi(fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3- pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(1RS)-1-hidroxi-2-feniletil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(1R)-1-(dimetilamino)-2-feniletil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima.
- 20 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3Z,5S)-5-[5-(4-acetil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-5-[3-(1-acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 25 (3EZ,5S)-5-[5-(4-acetil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)-3-(1-piperidinil)propanamida
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(3S)-1-metilpiperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 30 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(3R)-1-metilpiperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(6-hidroxi-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-5-[5-[(1S,2R)-1-amino-2-hidroxiopropil]-1,2,4oxadiazol-3-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 35 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(3S)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(3R)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5RS)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-metil-3-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3R)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-piperidinecarboxilato de terc-butilo
- 40 4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)-2,6-piperazinadina

- (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]4-ilcarbonil)-5-[3-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3Z,5S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-y1)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-metil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(1-metil-4-piperidil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-5-[5-[(1S)-1-amino-2-hidroxietyl]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-N-[3-(dimetilamino)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida
- 10 (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3S)-3-[3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidinecarboxilato de terc-butilo -1-
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 15 (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo
- (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- N-([3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)propanamida -3-
- 20 4-(2-[3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperazinacarboxilato de terc-butilo etil)-1-
- (3EZ,5S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro [1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-[3-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 25 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 2-[5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil[(terc-butoxicarbonil)amino]acetato
- N-([3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)-2-(dimetilamino)acetamida
- 30 (3EZ,5S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-5-[5-[(1S)-1-amino-2-terc-butoxietyl]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 4-[5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-piperidinecarboxilato de terc-butilo
- 35 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-piperazinilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (4S)-4-[3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butanoato de terc-butilo -4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butanoato de terc-butilo
- 4-[(2S,4EZ)-2-(5-[(terc-butoxicarbonil)amino]metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenilo
- 40 2-[3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]etilcarbamato de terc-butilo
- 2-[5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil aminoacetato
- (3E,5S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

(3EZ,5S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

4-[[[(2S,4EZ)-2-(5-((1S)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenil

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-vinil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

5 4-[[[(2S,4EZ)-2-(5-((1S,2R)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenilo

(3Z,5S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-piperazinacarboxilato de terc-butilo

10 Otro aspecto la presente invención se refiere al uso de derivados de oxadiazol o tiadiazol de pirrolidina en conformidad con la fórmula I como medicamento en particular para el tratamiento y/o prevención de trabajo de parto antes de término, nacimiento prematuro, para interrumpir el trabajo de parto previo al nacimiento por cesárea y dismenorrea. Preferentemente, los compuestos en conformidad con fórmula I son apropiados para la modulación de la función de OT, permitiendo de ese modo específicamente el tratamiento y/o prevención de trastornos que son mediados por el receptor oxitocina. Dicho tratamiento incluye la modulación, notablemente la regulación por
15 disminución o la antagonización del receptor oxitocina.

Más específicamente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trabajo de parto antes de término, dismenorrea y para interrumpir el trabajo de parto previo al nacimiento por cesárea.

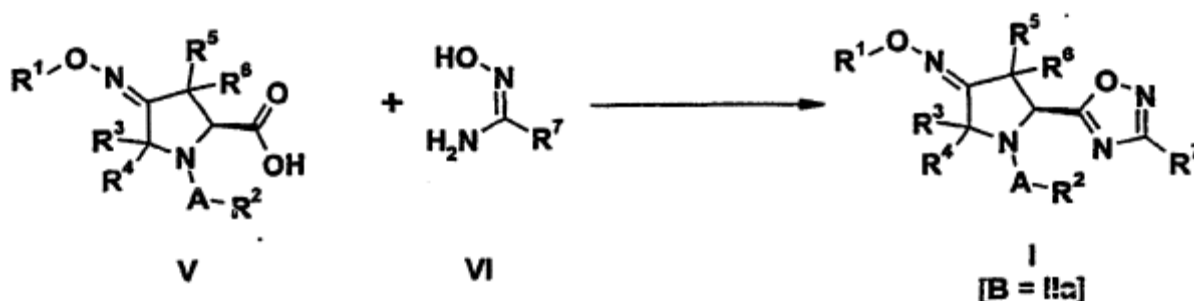
20 Aún otro objeto de la presente invención es un proceso para preparar los derivados de pirrolidina en conformidad con la fórmula I.

Los derivados de pirrolidina ejemplificados en esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes procedimientos y procesos generales. Se apreciará que donde se dan condiciones experimentales típicas o preferentes (es decir temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones experimentales a meno que se establezca lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero dichas condiciones can pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante
25 procedimiento de optimización de rutina.

En general, los derivados de pirrolidina en conformidad con la fórmula general I podrían obtenerse mediante varios procesos, utilizando protocolos de química de fase sólida y fase de solución.

30 En conformidad con un proceso, los derivados de pirrolidina en conformidad con la fórmula general I, según el que el sustituyente B es un 1,2,4 oxadiazol de fórmula (IIa), se preparan a partir de los correspondientes compuestos de ácido carboxílico V y amidoximas VI, según el que los sustituyentes R¹-R⁷, y A, son según lo definido más arriba, mediante los bien conocidos protocolos de química de fase de solución, tal como aquellos que se describen en los Ejemplos y que se muestran en el Esquema 1, más abajo.

35 Esquema 1



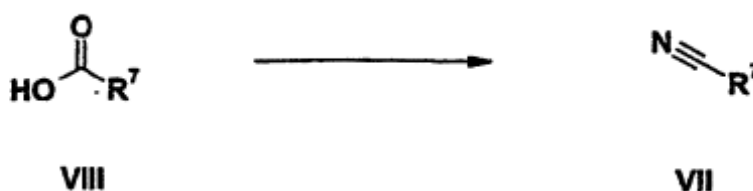
Los componentes de amidoxima VI se obtienen a partir de fuentes comerciales o son fabricado a partir de los correspondientes nitrilos VII, mediante el tratamiento de los últimos con hidroxilamina en condiciones estándar bien conocidas para el experto en la técnica, tal como aquellas descritas en los Ejemplos y que se muestran en el Esquema 2 más abajo.
40

Esquema 2



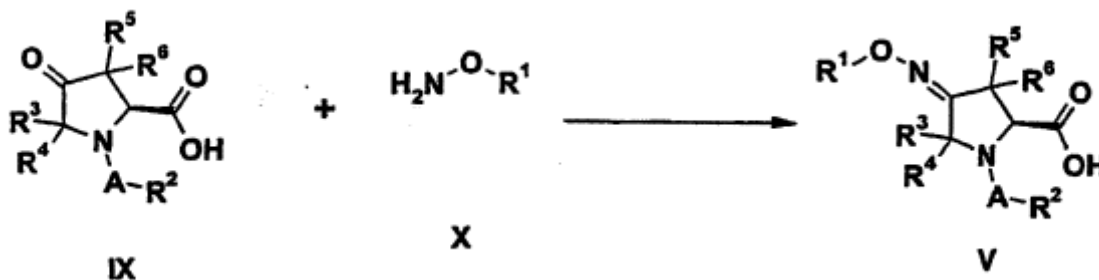
5 Los componentes de nitrilo VII se obtienen de fuentes comerciales o se fabrican a partir de, por ejemplo los correspondientes ácidos carboxílicos VIII, tal como se muestra en el Esquema 3, mediante cualquiera de los procedimientos de interconversión de grupos funcionales bien conocidas para el experto en la técnica, utilizado para transformar un ácido carboxílico en el correspondiente nitrilo. Los ejemplos incluyen (i) la reducción del ácido carboxílico VIII en el correspondiente carbaldehído, seguido por la transformación en la correspondiente oxamina, y la deshidratación del último para generar el correspondiente nitrilo VII utilizando, por ejemplo N,N'-carbonildiimidazol o reactivos similares, o (ii) la transformación del ácido carboxílico VIII en la correspondiente carboxamida primaria, seguido por la deshidratación para generar el correspondiente nitrilo VII, utilizando condiciones estándar bien conocidas para el experto en la técnica, tal como aquellas descritas de aquí en adelante en los Ejemplos.

Esquema 3



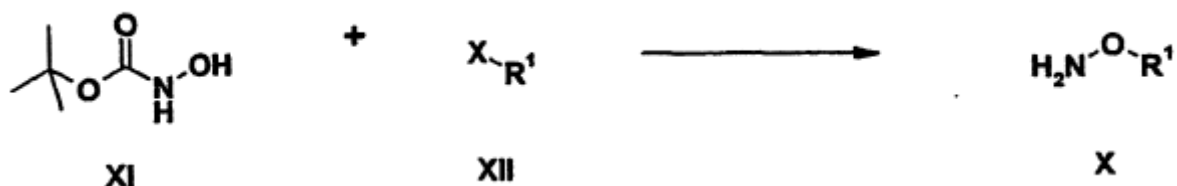
15 Los ácidos de pirrolidina-2-carboxílico V (véase el Esquema 1), según los que los sustituyentes R¹-R⁷, y A, son según lo definido más arriba, puede prepararse a partir de los compuestos de fórmula general IX mediante la reacción con hidroxilaminas sustituida X utilizando técnicas sintéticas estándar tal como se describe de aquí en adelante en los Ejemplos y que se muestran en el Esquema 4.

Esquema 4



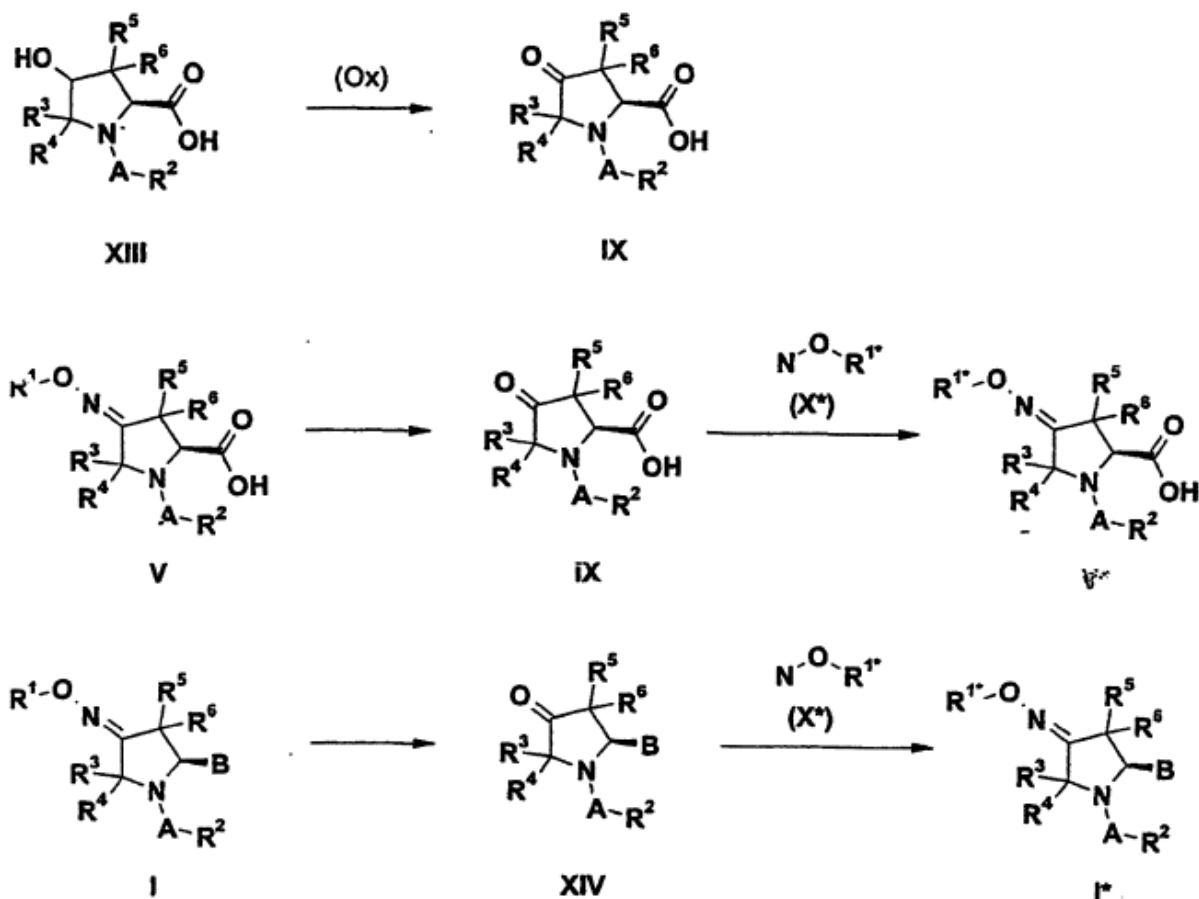
20 Los compuestos de formula X se obtienen de fuentes comerciales o se preparan a partir de NBoc-hidroxilamina XI y agentes alquilantes XII (X = Cl, Br, I), mediante técnicas sintéticas estándar, tal como se muestra en el Esquema 5 y se describe de aquí en adelante en los Ejemplos.

Esquema 5



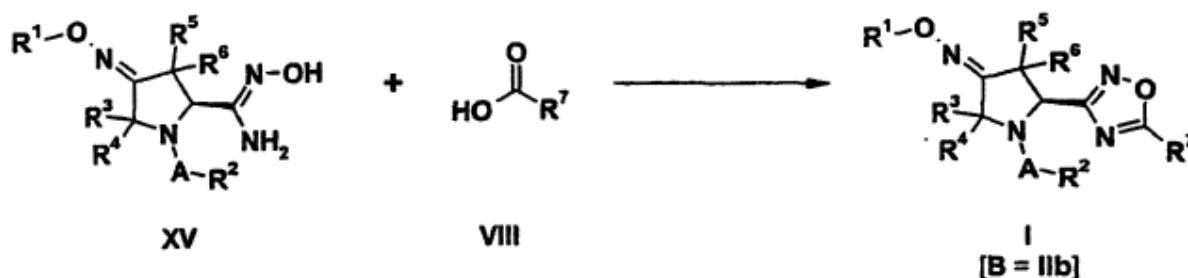
Los compuestos ceto de fórmula general IX, en la que los sustituyentes R^1 - R^7 , y A, son según lo definido más arriba, pueden prepararse mediante la oxidación de 4-hidroxirolina XIII apropiadamente N-protégida, comercialmente disponible, utilizando técnicas sintéticas estándar tal como se describen de aquí en adelante en los Ejemplos y que se muestran en el Esquema 6. Alternativamente, los mismos compuestos de fórmula general IX pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula V a través de la transformación del oxímetro en el resto cetona, por ejemplo en condiciones de hidrólisis suaves tal como se describen de aquí en adelante en los Ejemplos. Si, en este escenario, los compuestos ceto IX se reexponen posteriormente a un componente de hidroxilamina diferente X^* , tal como se muestra en el Esquema 6, después la transformación general $V \rightarrow IX \rightarrow V^*$ corresponderá a un intercambio de R^1 dentro del resto oxímetro de los compuestos de fórmula general V. La interconversión del oxímetro análogo es posible en el nivel de los compuestos finales de fórmula general I ($I \rightarrow XIV \rightarrow I^*$), tal como se muestra también en el Esquema 6.

Esquema 6



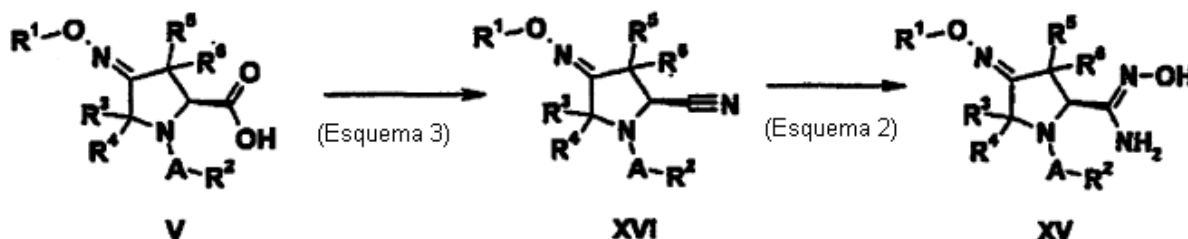
En conformidad con otro proceso, los derivados de pirrolidina en conformidad con la fórmula general I, según el que el sustituyente B es un 1,2,4 oxadiazol de fórmula (IIb), se preparan a partir de los correspondientes compuestos de ácido de amidoxima XV, según el que los sustituyentes R^1 - R^7 , y A, son según lo definido más arriba, y ácidos carboxílicos VIII, mediante los bien conocidos protocolos de química de fase de solución, tal como aquellos que se describen en los Ejemplos y que se muestran en el Esquema 7, más abajo.

Esquema 7



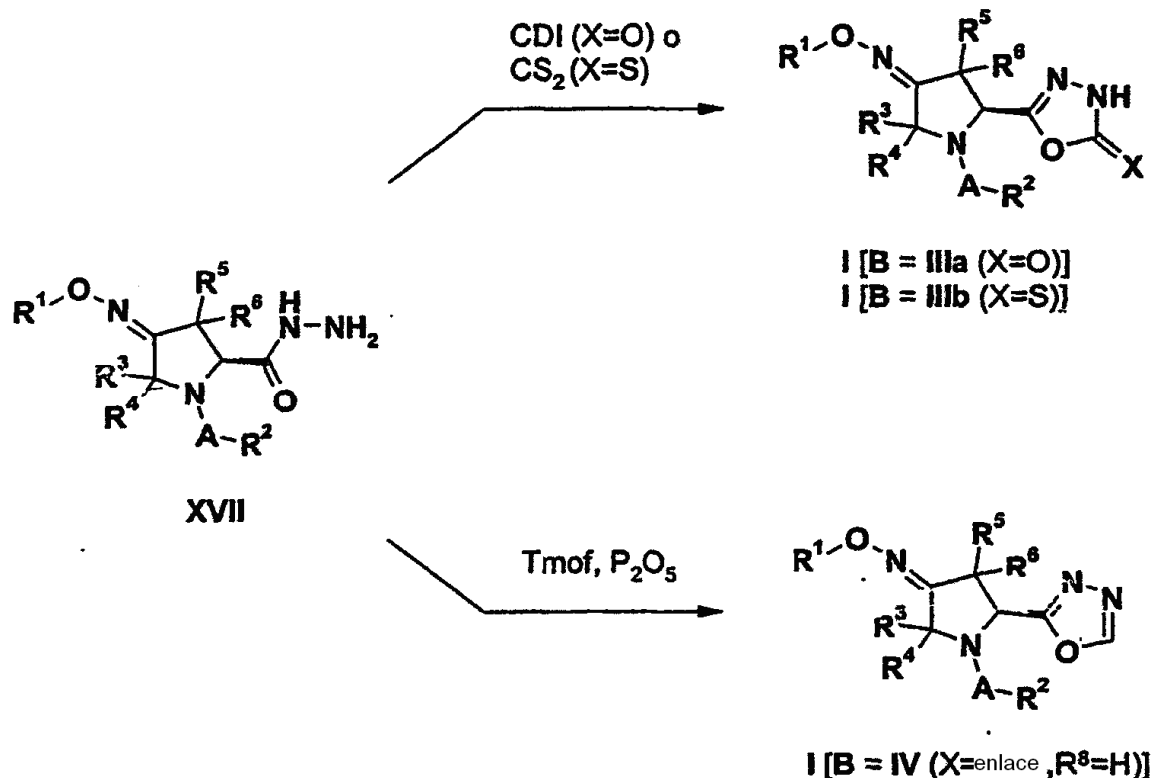
Los componentes de amidoxima XV se obtienen de los correspondientes nitrilos XVI, según los que los sustituyentes R^1 - R^7 , y A, son según lo definido más arriba, mediante el tratamiento de los últimos con hidroxilamina en condiciones estándar bien conocidas para el experto en la técnica, tal como aquellas que se describen en los Ejemplos y que se muestran en el Esquema 8 más abajo. Los mismos componentes de nitrilo XVI, se preparan a partir de, por ejemplo los correspondientes ácidos carboxílicos V, en los que los sustituyentes R^1 - R^7 , y A, son según lo definido más arriba, mediante cualquiera de los procedimientos de interconversión del grupo funcional bien conocidos para el experto en la técnica, utilizados para transformar un ácido carboxílico en el correspondientes nitrilo. Los ejemplos incluyen (i) la reducción del ácido carboxílico V para dar el correspondiente carbaldehído, seguido por la transformación en la correspondiente oxima, y la deshidratación de la última para dar el correspondiente nitrilo XVI utilizando, por ejemplo N,N'-carbonildiimidazol o reactivos similares, o (ii) la transformación del ácido carboxílico V en la correspondiente carboxamida primaria, seguido por la deshidratación para generar el correspondiente nitrilo XVI, utilizando condiciones estándar bien conocidas para el experto en la técnica, tal como aquellas descritas de aquí en adelante en los Ejemplos.

Esquema 8



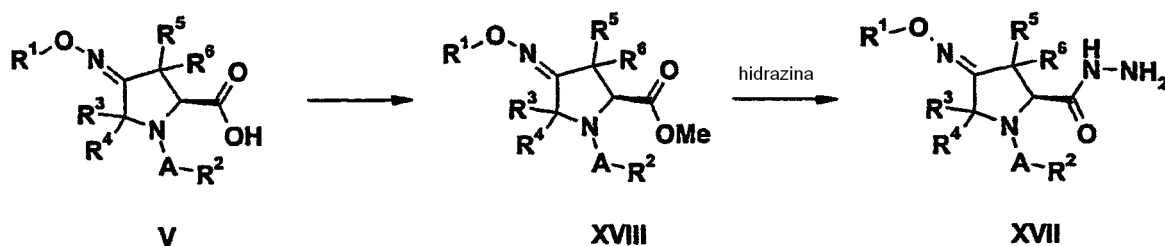
Los derivados de pirrolidina en conformidad con la fórmula general I, en la que el sustituyente B es un 1,3,4 oxadiazol de fórmulas III y/o IV, pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de hidrazina XVII, según el que los sustituyentes R^1 - R^7 , y A, son según lo definido más arriba, mediante los protocolos de química de fase de solución bien conocidos por el experto en la técnica, tal como aquellos que se describen en los Ejemplos y que se muestran en el Esquema 9, más abajo. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I en la que el sustituyente B es un 1,3,4 oxadiazol de fórmula III pueden obtenerse mediante el tratamiento de XVII con CDI o CS_2 , en condiciones básicas, para producir los correspondientes productos en los que X es O o S, respectivamente. Alternativamente, el intermediario de hidrazina XVII puede tratarse con TMOF, seguido por P_2O_5 en tolueno a reflujo, para producir los compuestos de fórmula I en los que B es IV.

Esquema 9



5 Los compuestos de hidrazida XVII se obtienen, por ejemplo, a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos V, según los que los sustituyentes R¹-R⁷, y A, son según lo que se define más arriba, a través de los correspondientes metilesteres XVIII, y posterior tratamiento de los últimos con hidrazina, en condiciones estándar bien conocidas para el experto en la técnica, tal como aquellas que se describen en los Ejemplos y que se muestran en el Esquema 10 más abajo.

Esquema 10.



10 Los compuestos de fórmula general, según la que los sustituyentes R¹-R⁷, y A, son según lo que se define más arriba, son accesibles a partir de precursores de fórmula general V/XVIII (véanse los Esquemas 1, 7-10 más arriba). Habitualmente, dichos precursores de fórmula general V/XVIII inicialmente llevarán un grupo protector para el átomo de nitrógeno del anillo pirrolidina, tal como Boc, Fmoc, u otros, bence V' y/o XVIII' (-A-R² = grupo protector, PG) según lo que se muestra en el Esquema 11. Para la síntesis de los compuestos finales I, los grupos N-protectores de V' y/o XVIII' son típicamente eliminados o reemplazado por un N-sustituyente apropiado, tal como por ejemplo, un grupo acilo, -C(O)-R² o un grupo -SO₂-R², pro ejemplo, mediante el tratamiento con un agente acilante o agente sulfonante XX. Otro compuestos de fórmula (XX) son agentes carboxilantes, agentes sulfonantes, agente sulfonamidantes, agente imidante, agentes oxidantes, agentes tioamidantes, o un agente alquilante. La unión del resto deseado (-A-R²) en el átomo de nitrógeno de pirrolidina puede ser realizarse después o antes de la formación del oxadiazol, o anillo tiadiazol, tal como se muestra en el Esquema 11 (A o B, respectivamente), y tal como se describe de aquí en adelante en los Ejemplos. La elección más apropiada del protocolo de secuencia sintética dependerá de la naturaleza de los sustituyentes R¹-R⁸ (en particular de R⁷), los agentes acilantes XX son cloruros de ácidos (XXa), habitualmente empelados en conjunción con una base de amina terciaria, o un ácido carboxílico

15

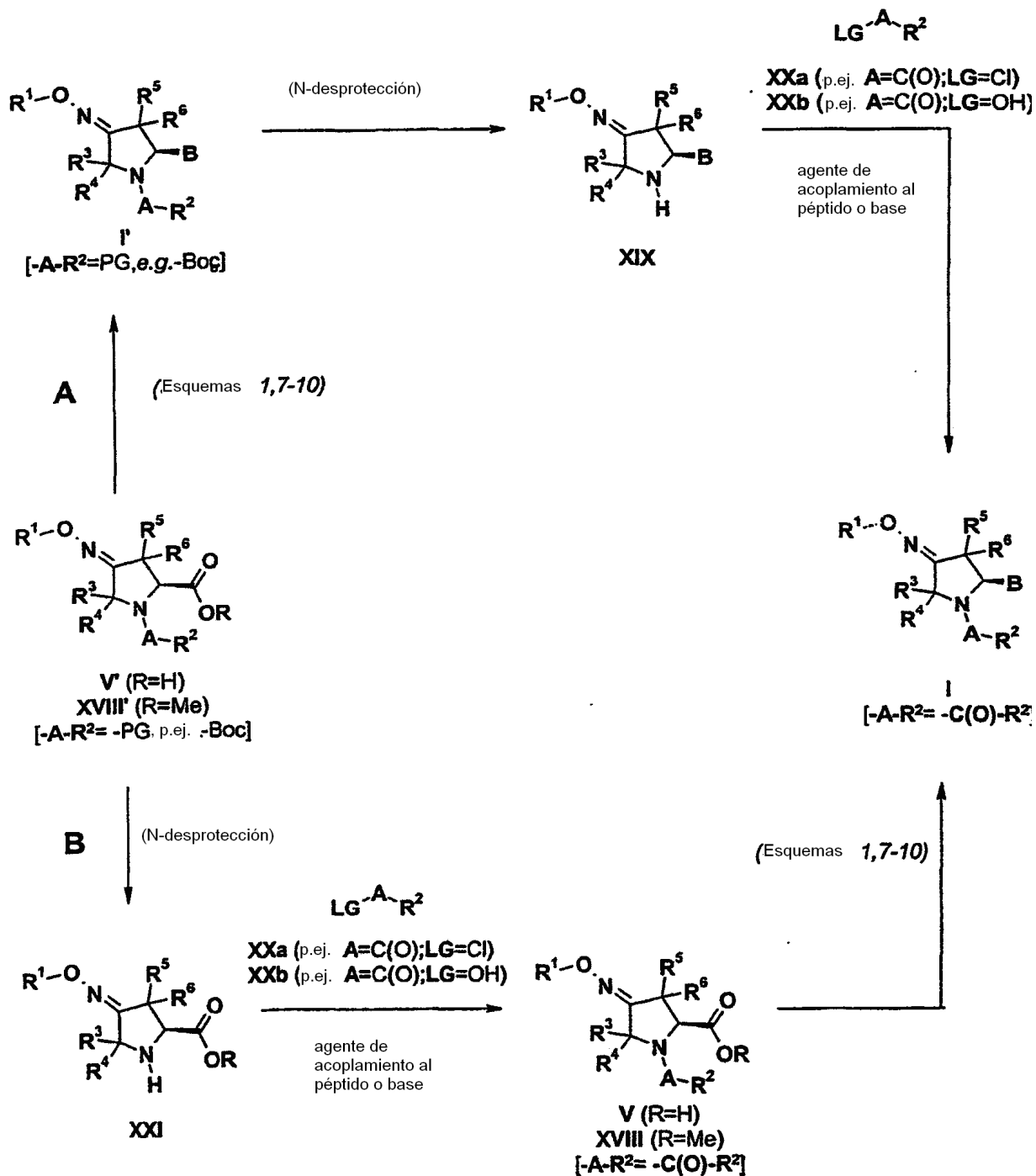
20

(XXb), utilizados en conjunción con un agente de acoplamiento a péptidos, por ejemplo DIC o EDC.

Los compuestos de fórmula I, en lo que A es $-(C=O)-O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-CH_2-$, pueden producirse utilizando agentes carboxilantes correspondientemente adaptados, agente sulfonantes, agente sulfonidante o agentes alquilante, por ejemplo cloruros de sulfonilo, haluros de alquilo sustituido, u otros para producir sulfonamida, derivados de alquilo sustituido, u otro respectivamente.

5

Esquema 11

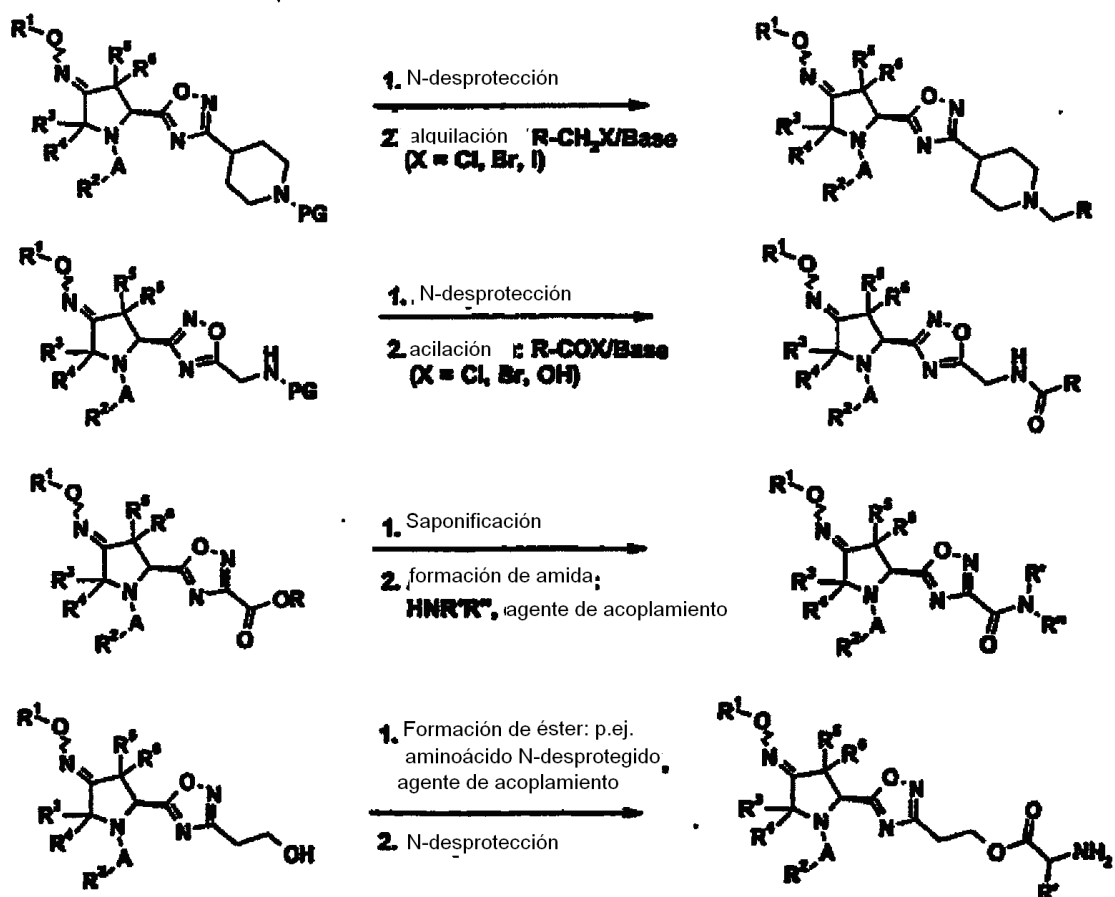


En conformidad con otro proceso general, los compuestos de fórmula I pueden convertirse en compuestos alternativos de fórmula I', mediante técnicas de interconversión del grupo funcional/protección/desprotección, bien conocidas para el experto en la técnica, tal como se muestran en el Esquema 12 y tal como se describen de aquí en adelante en los Ejemplos.

5 Esquema 12



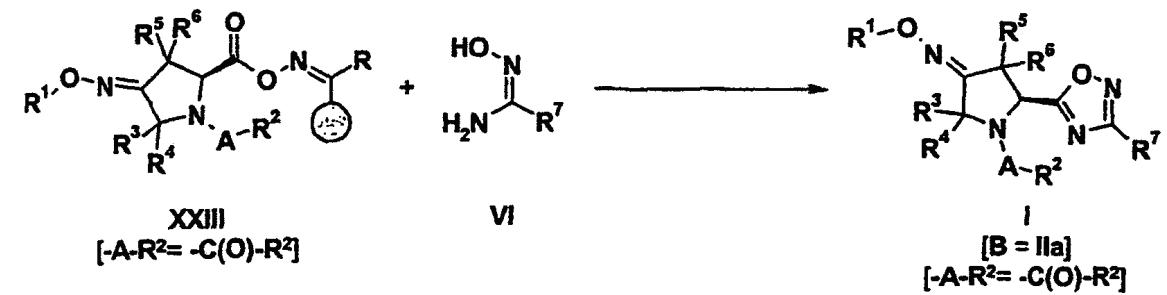
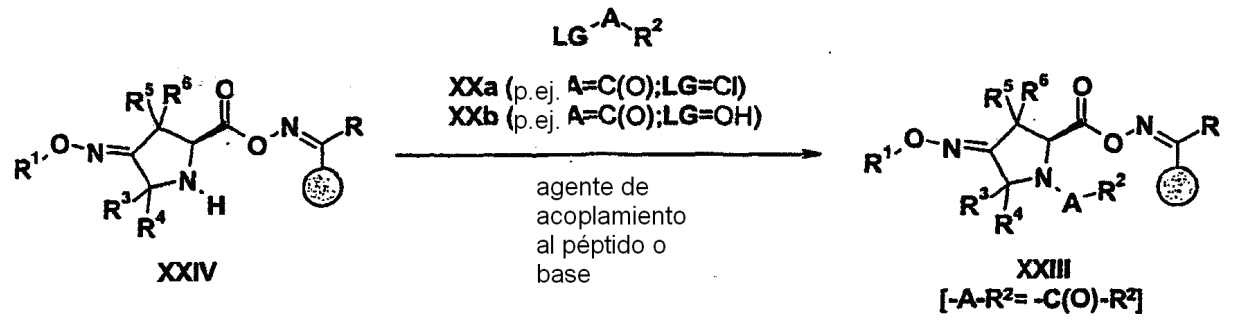
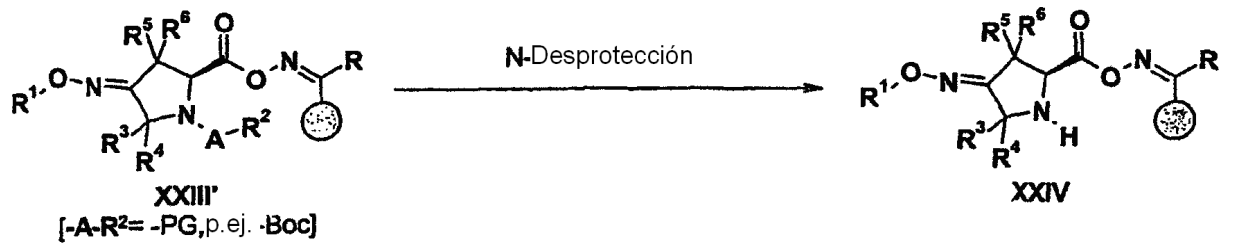
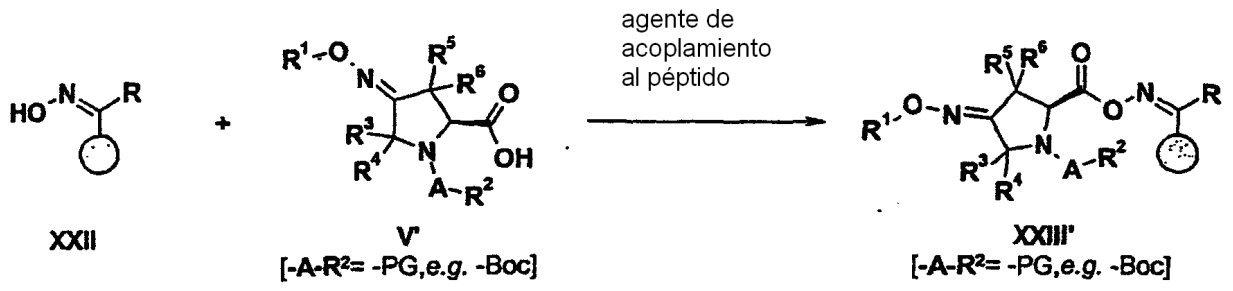
Los ejemplos incluyen:



- 10 En conformidad con aún otro proceso, los derivados de pirrolidina en conformidad con la fórmula general I, se preparan mediante un nuevo protocolo de fase sólida, según lo detallado en el Esquema 13 y lo que se describe de aquí en adelante en los Ejemplos. Por ejemplo, para la síntesis en fase sólida de los compuestos de estructura general I con B = IIa, el derivado de pirrolidina N-Boc-protegida V se hace reaccionar con una resina que lleva un ligante propenso a la escisión por nucleófilos, por ejemplo con resina de oxima Kaiser, utilizando condiciones estándar de acoplamiento mediado por carbodiimida bien conocidas por el experto en la técnica. La Boc-desprotección con TFA diluido en DCM, o con $BF_3 \cdot OEt_2$ en HOAc diluido en DCM, produce los compuestos de
- 15

fórmula XXIV. El último compuesto puede tratarse con agentes acilantes de fórmula general XX, según los que los sustituyentes A y R² son según lo que se define más arriba, y LG podría ser un grupo saliente apropiado. Los agentes acilantes XX preferentes son cloruros ácidos (XXa), utilizados en conjunción con una base de amina terciaria o ácidos carboxílicos (XXb), utilizados en conjunción con un agente de acoplamiento a péptidos, tal como por ejemplo DIC, EDC, TBTU, DECP, u otros, para producir los productos de fórmula general XXIII. Los compuestos de fórmula I en la que A es diferente de la funcionalidad carbonilo son preparados reemplazando la fórmula XX con compuestos que contienen los grupos funcionales apropiados, por ejemplo cloruros de u otro para producir sulfonamida, urea, tiourea, carbamato, derivados de alquilo sustituidos, u otros respectivamente. A fin de obtener los compuestos finales de fórmula general I, el enlace a la resina es escindido por el tratamiento prolongado con amidoximas VI, seguido por el calentamiento con, por ejemplo, piridina. Lo círculos en el Esquema 13 simbolizan las cuentas de resina a las que los correspondientes compuestos son unidos durante la síntesis en fase sólida. Otros derivados de fórmula I son preparados utilizando modificaciones conocidas a, o variaciones de, la secuencia de reacción del Esquema 13. Además de la reina oxima Kaiser mencionada más arriba, podrían empelarse otros reactivos apropiados, notablemente resinas, conocidos por un experto en la técnica, para la síntesis en fase sólida de los compuestos de fórmula general I.

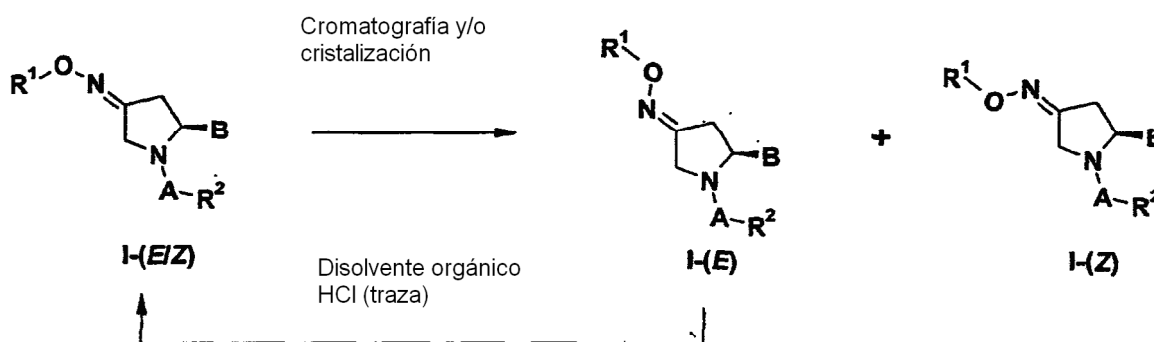
Esquema 13



Las secuencias de reacción detalladas en los Esquemas anteriores proporcionan compuestos de fórmula I enantiéricamente puros, si se utilizan materiales de partida enantiéricamente puros. Lo enantiómeros (R) así como (S) pueden obtenerse dependiendo de si la formas (R) o (S) de lo compuestos de fórmulas V-VIII, X, y/o XX comercialmente disponibles se utilizaron como materiales de partida.

- 5 Sin embargo, las secuencias de reacción detalladas en los Esquemas anteriores habitualmente proporcionan mezclas de isómeros (E) y (Z) con respecto a los sustituyentes en el enlace doble exocíclico del anillo pirrolidina. En todos los casos estudiados, estos isómeros (E)/(Z) pudieron separarse por técnicas de cromatografía estándar bien conocidas para el experto en la técnica, tales como por cromatografía líquida de alta presión de fase inversa (HPLC) o cromatografía flash en gel de sílice (FC). Alternativamente, cualquiera de los isómeros (E)/(Z) puede enriquecerse
10 sucesivamente mediante cristalización selectiva en disolventes apropiados o mezclas de disolventes. La asignación de la configuración absoluta del enlace doble exocíclico se realizó utilizando técnicas de RMN bien descritas en la literatura tal como serán conocida para el experto en la técnica (para asignaciones de configuración de por ejemplo funcionalidades oxima, véase por ejemplo E. Breitmaier, W. Voelter Carbon 13 RMN Spectroscopy, 3° edición, VCH, 1987, p. 240). A fin de aumentar los rendimientos generales del isómero preferente (habitualmente el isómero (Z)), el
15 isómero menos preferente (habitualmente el isómero (E)) pudo ser reciclado por re-isomerización deliberada en disolventes orgánicos que contenían trazas de ácido, tal como HCl, seguido nuevamente por la separación de (E)/(Z) a través de la cromatografía y/o cristalización, según lo ilustrado en el Esquema 14.

Esquema 14



- 20 Si lo procedimientos sintéticos generales expuestos más arriba no son aplicables para obtener los compuestos en conformidad con la fórmula I y/o intermediarios necesarios para la síntesis de compuestos de fórmula I, deberían utilizarse procedimientos apropiados de preparación conocidos por un experto en la técnica. En general, los mecanismos de intensos para cualquier compuesto de fórmula I individual dependerá de los sustituyente específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de intermediarios necesarios; siendo nuevamente dichos factores
25 apreciados por lo experto en la técnica. Para todos los procedimientos de protección, desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience, 1991.

- Los compuestos de la presente invención pueden aislarse en asociación con molécula de disolvente por la
30 cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, que contienen un centro básico, pueden prepararse en una forma convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido apropiado, puro o en una solución apropiada, y la sal resultante aislada por filtración o por evaporación al vacío del disolvente de la reacción. Las sales de adición bases farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse en forma análoga mediante el
35 tratamiento de una solución del compuesto de fórmula I con una base apropiada. Ambos tipos de sal pueden formarse o interconvertirse utilizando técnica de resina de intercambio de iones.

- Un aspecto final de la presente invención se refiere al uso de los compuestos en conformidad con la fórmula I para el
tratamiento de trabajo de parto antes de término, nacimiento prematuro, dismenorrea, preferentemente los
compuestos de fórmula (I) son apropiados para la modulación del receptor oxitocina, el uso de dichos compuestos
para la preparación de composiciones farmacéuticas para la modulación del receptor oxitocina así como las
40 formulaciones que contienen los compuestos activos en conformidad con la fórmula I. Dicha modulación del receptor oxitocina es vista como una metodología apropiada para el tratamiento de trabajo de parto antes de término, nacimiento prematuro y dismenorrea. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables por ello están también dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica es conciente de una variedad completa de
45 dichos vehículo, diluyente o excipiente apropiados para formular una composición farmacéutica. También, la

presente invención proporciona compuestos para el uso como un medicamento.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente convencionalmente empleados pueden colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas, y en dicha forma pueden empaquetarse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas con los mismos, todos para el uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral (incluyendo uso subcutáneo). Dicha composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activo adicionales, y dichas formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva del ingrediente activo proporcional al intervalo de dosificación diario provisto para ser empleado.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los derivados de pirrolidina de la presente invención típicamente se administran en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse en una forma bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden comprender al menos un compuesto activo. En general, los compuestos de la presente invención son administrados en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La cantidad del compuesto realmente administrado típicamente será determinada por un médico, en vistas de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a ser tratada, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de estas invenciones pueden administrarse mediante una variedad de vías incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Las composiciones para la administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvo a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones son presentadas en formas de dosificación unitarias para facilitar la dosificación exacta. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico apropiado. Las formas de dosificación unitarias típicas incluyen ampollas prerellenas, premedidas o jeringa de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares, en el caso de las composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto de oxadiazol pirrolidina habitualmente es un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso), siendo el resto diversos vehículos o portadores y auxiliares de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas apropiadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso apropiado con tampones, agente de suspensión u dispersantes, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un ligante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa; un agente disgregante tal como ácido alginico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de coloidal silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo, o saborizante de naranja.

Las composiciones inyectables típicamente se basan en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Tal como se menciona más arriba, los derivados de pirrolidina de fórmula I en dichas composiciones típicamente son un componente menor, que frecuentemente varía de entre 0,05 a 10% en peso siendo el resto el vehículo inyectable y similar.

Los componentes descritos más arriba para composiciones inyectables o administradas por vía oral son simplemente representativos. Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora en la presente memoria por referencia.

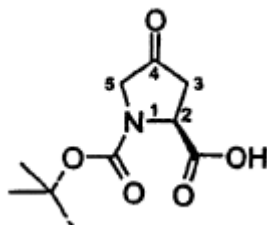
Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liberación sostenida o sistema de administración de fármaco de liberación sostenida. Una descripción de los materiales de liberación sostenida también pueden encontrarse en los materiales incorporados en Remington's Pharmaceutical Sciences.

A continuación, la presente invención será ilustrada por medio de algunos ejemplos que no son interpretados como restrictivos del alcance de la invención. Los datos de HPLC, RMN y MS proporcionados en los Ejemplos descritos más abajo se obtuvieron de la siguiente manera. Las siguientes abreviaciones son utilizadas de aquí en adelante en los ejemplos adjuntos: min (minuto), hr (hora), g (gramo), mmol (milimol), m.p. (punto de fusión), eq (equivalentes), ml (mililitro), μ l (microlitros), ml (mililitros), ACN (Acetonitrilo), Boc (butoxicarbonilo), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CDI (carbonyldiimidazol), cHex (Ciclohexano), DCM (Diclorometano), DECP (Diethylcyanofonato), DIC (Diisopropil carbodiimida), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMF (Dimetilformamida), DMSO (Dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-Dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), EtOAc (Acetato de etilo), Et₂O (Diethyl éter), Fmoc (9-fluorenil-metoxycarbonilo), HOBt (1-Hidroxibenzotriazol), resina de oxima Kaiser (4-resina de oxima de nitrobenzofenona); K₂CO₃ (carbonato de potasio), NaH (Hidruro de sodio), NaHCO₃ (Bicarbonato de sodio), nBuLi (n Butyllitio), TBTU (O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametiluronio-tetrafluoroborato), TEA (Trietil amina), TFA (ácido

trifluoroacético), THF (Tetrahidrofurano), TMOF (trimetilortofornato), MgSO₄ (Sulfato de magnesio), PetEther (éter de petróleo), rt (temperatura ambiente).

Ejemplos

Intermediario 1: ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidinacarboxílico (cf. Esquema 6, compuesto XIII)



5

Acido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-pirrolidinacarboxílico comercial (30g, 0,13mol) se disolvió en acetona (1500ml). Se colocó un agitador mecánico en el matraz y la solución se agitó enérgicamente. Se preparó una solución recientemente fabricada de ácido crómico 8N mediante la disolución de trióxido de cromo (66,7g, 0,667mol) en agua (40ml), añadiendo ácido sulfúrico concentrado (53,3ml) y añadiendo suficiente agua para llevar el volumen de la solución hasta 115ml. La solución de ácido crómico 8N (115ml) después se añadió en gotas durante un período de 30 minutos con agitación enérgica continua, manteniéndose el exoterma de reacción en la temperatura óptima de 25°C mediante el uso de un baño con hielo. Después de la completa adición del ácido crómico, la mezcla de la reacción se agitó durante otros 15 minutos - manteniendo la temperatura óptima de 25°C. La mezcla de la reacción después se desactivó mediante la adición de metanol (20ml). La exoterma se controló mediante el uso de un baño con hielo y, si era necesario, la adición directa de una pequeña cantidad de hielo triturado a la mezcla de misma reacción. La mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y después se concentró al vacío. La solución ácida resultante después se extrajo con acetato de etilo (3x300ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x100ml). Los extractos orgánicos después se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto crudo se recrystalizó a partir de acetato de etilo para dar el producto cristalino blanco, ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidinacarboxílico (22,55g, 76%). El intermediario antipodal, ácido (2R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidinacarboxílico, se fabricó en conformidad con el mismo protocolo, comenzando a partir del ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-pirrolidinacarboxílico comercial.

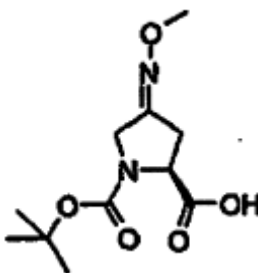
10

15

20

¹H RMN (360MHz, CDCl₃); 1,4 (m, 9H), 2,5-3,0 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,75 (dd, 1H)

25 Intermediario 2: ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (cf. Esquema 4, compuesto V)



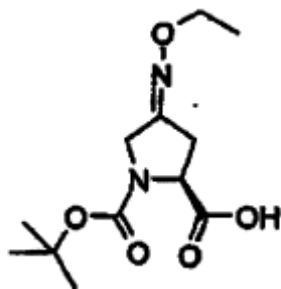
30

Se fabricó una solución que contenía ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 1, 5,0g, 21mmol) y hidrocloreto de O-metilhidroxilamina (2,7g, 32,8mmol) en cloroformo (100ml) que contenía trietilamina (5,5g, 55mmol). La mezcla de la reacción después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, previo a la eliminación de disolvente. La mezcla de la reacción cruda resultante se disolvió en acetato de etilo (150ml) y se lavó rápidamente con HCl 1N (40ml). La capa ácida después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera antes del secado sobre sulfato de magnesio, filtración y eliminación del disolvente al vacío. El producto deseado (5,3g, 94%) se aisló como un aceite amarillo pálido.

35

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃); 1,45 (m, 9H), 2,8-3,2 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,2 (m, 2H), 4,5-4,7 (m, 1H).

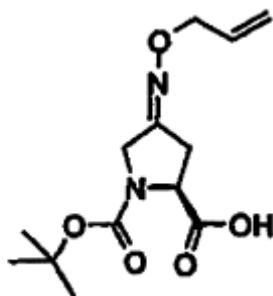
Intermediario 3: ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(etoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (cf. Esquema 4, compuesto V)



5 Se fabricó una solución que contenía ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidinacarboxílico (Intermediario 1, 5,0 g, 22 mmol) e hidrocloreuro de O-etilhidroxilamina (6,4g, 65,5mmol) en una mezcla 1:1 de piridina y etanol (100ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas ante del enfriamiento y eliminación del disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó rápidamente con HCl 1,3N (40ml). La capa ácida después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera ante del secado sobre sulfato de magnesio, filtración y eliminación del disolvente al vacío. El producto deseado (5,5g, 93%) se aisló como un aceite amarillo pálido.

10 ^1H RMN (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), 12-13,5 (br,1H).

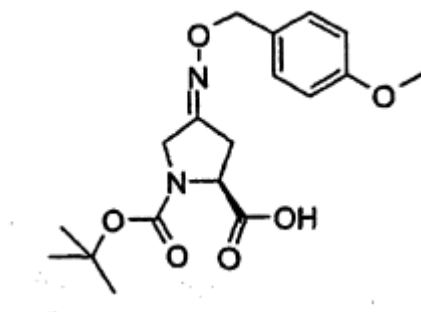
Intermediario 4: ácido (2S,4EZ)-4-[(aliloxi)imino]-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidina-carboxílico (cf. Esquema 4, compuesto V)



15 Se fabricó una solución que contenía ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidinacarboxílico (Intermediario 1, 5,0 g, 22 mmol) y hidrocloreuro de O-alilhidroxilamina monohidratado (7,2g, 65,5mmol) en una mezcla 1:1 de piridina y etanol (100ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas antes del enfriamiento y la eliminación del disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó rápidamente con HCl 1,3N (40ml). La capa ácida después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera antes del secado sobre sulfato de magnesio, filtración y eliminación del disolvente al vacío. El producto deseado (5,9g, 94%) se aisló como un aceite amarillo pálido.

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3); 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,1 H), 11,1 (broad S, 1H).

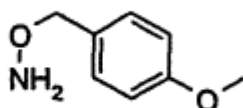
Intermediario 5: ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-[(4-metoxibencil)oxi]imino-2-pirrolidina-carboxílico (cf. Esquema 4, compuesto V)



El mismo procedimiento tal como se empleó en la preparación del Intermediario 2, pero comenzando a partir de ácido (2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxo-2-pirrolidinacarboxílico (Intermediario 1) y 1-[(aminooxi)metil]-4-metoxibenceno (Intermediario 6), dio el compuesto del título como una goma en 85% de rendimiento.

- 5 ^1H RMN (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).

Intermediario 6: 1-[(aminooxi)metil]-4-metoxibenceno (cf. Esquema 5, compuesto X)

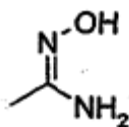


- 10 Se fabricó una solución de N-Boc-hidroxilamina (2,0 g, 17,1 mmol) en THF seco (60ml). Después se añadió hidruro de sodio (1,1g de una suspensión al 60% en aceite de parafina, 25,7mmol) y se agitó la suspensión. Después se añadió una cantidad catalítica de KI a la reacción previo a la adición cautelosa de cloruro de 4-metoxibencilo (3,2g, 20,4mmol). Después se permitió que la reacción se agite durante toda la noche antes de la eliminación del disolvente al vacío. El residuo se recogió con dietil éter (100ml) y se hizo burbujear gas HCl durante 20 minutos, provocando el inicio de la precipitación del producto. El matraz se tapó y se dejó reposar durante toda la noche. El producto después se filtró como una cera blancuzca (39-52% de rendimiento de acuerdo con lotes variables).

15 ^1H RMN (400 MHz, D_2O); 3,8 (s, 3H), 5 (s, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,4 (d, 2H).

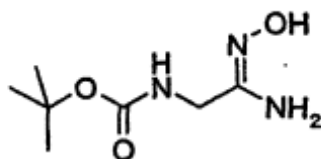
Intermediario 7: Amidoximas no comerciales

Procedimiento A: por ejemplo N'-hidroxietanimidamida (acetamidoxima) (cf. Esquema 2, compuesto VI)



- 20 Se añadieron 45ml de acetonitrilo de alta pureza a 90ml de 50% hidroxilamina/50% agua (p/p), y se agitó con un agitador magnético a 25°C. La mayor parte del tiempo, se separó N'-hidroxietanimidamida cristalina. La mezcla se agitó 24 horas a temperatura ambiente para completar la formación de cristales y se filtró el día siguiente. En casos, donde inicialmente no se separó ningún sólido, se sacó una pequeña cantidad de solución, se evaporó, y los cristales formados se utilizaron para sembrar la solución a granel. El producto se purificó de la siguiente manera: los cristales se filtraron y después se disolvieron en un disolvente no polar (perfluorohexano) por calentamiento, y se enfriaron durante toda la noche a temperatura ambiente para la recristalización. El material cristalino después se filtró y se lavó con perfluorohexano. El producto deseado, N'-hidroxietanimidamida, tenía un punto de fusión de 136°C-138°C, y el rendimiento aproximadamente era 56%.

Procedimiento B: por ejemplo terc-butil-2-amino-2-(hidroxiimino)etilcarbamato (Esquema 2, compuesto XI)

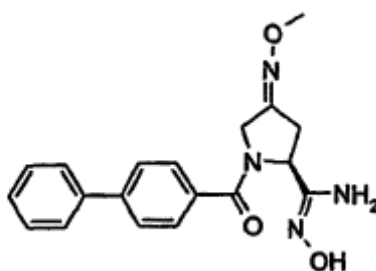


Se añadió trietilamina (535µl, 3,84mmol) a una solución de cianometilcarbamato de terc-butilo (500mg, 3,20mmol) y hidrocloreto de hidroxilamina (227mg, 3,84mmol) en etanol (10ml). La mezcla de la reacción después se calentó durante toda la noche a 80°C. La solución resultante después se evaporó al vacío. Se añadió etilacetato (10ml) al residuo y se eliminó por filtración hidrocloreto de trietilamina. La solución después se evaporó al vacío para dar el producto crudo.

¹H RMN (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).

En forma similar, utilizando el Procedimiento B, y comenzando a partir de los carbonitrilos comerciales apropiados e hidrocloreto de hidroxilamina, se obtuvieron los siguientes intermediarios de amidoxima relacionados: (2RS)-N',2-dihidroxi-2-butananimidamida, (1S,2R)-N',2-dihidroxiciclohexanocarboximidamida, N',3-dihidroxi-2-propananimidamida, N',2-dihidroxi-2-etanimidamida, (2RS)-N',2-dihidroxi-2-feniletanimidamida, 4-[amino(hidroxiimino)metil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo, (3RS)-3-[amino(hidroxiimino)metil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo, (2RS)-2-[amino(hidroxiimino)metil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo, amino(hidroxiimino)etanoato de etilo.

Intermediario 8: (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida
(Esquema 8, compuesto XV)



Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico (Intermediario 2, 95,9g, 0,371mol) se cargó en un matraz con reborde de 3 litros, equipado con un agitador superior, entrada/salida de nitrógeno y sonda de temperatura. Después se añadió THF seco (1,15l) al matraz, y la solución se enfrió hasta -20°C previo a añadir trietilamina (52ml, 0,371mol). La solución después se agitó durante 10 minutos. se añadió cloroformato de etilo (35ml, 0,371mol) a la solución durante 10 minutos, manteniendo la temperatura alrededor de -20°C. La reacción después se agitó durante otros 30 minutos a esta temperatura. Se preparó una solución de amoníaco-solución de THF saturado haciendo burbujear amoníaco a través de 250ml de THF seco durante 15 minutos a -78°C. La solución de amoníaco se añadió al matraz de la reacción a través de una cánula durante 10 minutos, manteniendo la temperatura de reacción debajo de -25°C para controlar la exoterma. Se permitió que la solución llegue a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se agitó durante otra hora. El disolvente se eliminó de la reacción al vacío y el residuo se dividió entre diclorometano (500ml) y agua (500ml). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con 3 x 250ml de agua, las capas acuosas combinadas después se lavaron con 2 x 250ml de DCM y este DCM se lavó nuevamente con 100ml de agua. Las capas orgánicas combinadas después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El producto deseado, (2S,4EZ)-2-(aminocarbonil)-4-(metoxiimino)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo, e obtuvo como un sólido amorfo blanco (85,8g, 90%).

¹H RMN (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).

(2S,4EZ)-2-(aminocarbonil)-4-(metoxiimino)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo (20g, 77,7mmol) se cargó en un matraz con base redonda de 1 l bajo una atmósfera inerte. Después se añadió diclorometano seco (140ml) al matraz, seguido por TFA (60ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, monitoreando la separación del material de partida por tlc (10% MeOH en DCM). Después se añadió tolueno (200ml) a la mezcla de la reacción, y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió nuevamente en DCM (200ml), se enfrió hasta -5°C y se añadió trietilamina (43ml, 311mmol) (exoterma). Se añadió cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo (16,8g, 77,7mmol) a la mezcla de la reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. En este punto, se añadió DCM adicional (500ml) y HCl 1M (250ml). La mezcla se agitó enérgicamente y el precipitado se filtró. La capa

de filtrado se separaron, siendo lavada la capa orgánica con HCl 1M (250ml) y bicarbonato saturado (250ml). La capa acuosa básica se lavó nuevamente con DCM (250ml), y lo extracto orgánico combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, e filtraron y el filtrado se concentró hasta aproximadamente 200ml. La suspensión resultante se filtró para dar el producto deseado, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxamida como un sólido blancuzco (7,3g, 28%). Una cantidad adicional de material menos puro (7,9g, 30%) pudo obtenerse añadiendo hexano (125ml) al filtrado.

^1H RMN (400 MHz, DMSO); 2,6 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,8 (m, 3H), 4,1-4,5 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 7,2-8,0 (m, 11H).

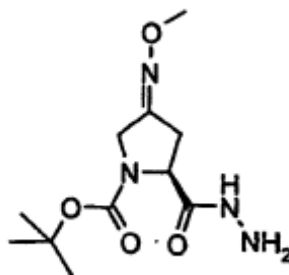
Se cargó (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxamida (7,46g, 22,1mmol) en un matraz de base redonda, se añadió piridina (400ml) y cloruro de p-toluenosulfonilo (4,21g, 22,1mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 80°C, durante 4 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM (400ml), la solución siendo lavada con HCl 1M (2 x 75ml) y bicarbonato saturado (70ml) antes del secado sobre sulfato de sodio, la filtración y eliminación del disolvente al vacío. La purificación por mecanismo corto, la cromatografía en gel de sílice, eluyendo inicialmente con diclorometano para eliminar material no polar y posteriormente con MEOH al 1% en DCM, dio el compuesto deseado, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarbonitrilo, como un sólido blancuzco (4,2g, 60%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO); 3,0 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,7 (m, 3H), 4,2 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,4 (m, 1H), 7,4-7,8 (m, 9H).

En conformidad con el procedimiento general detallado más arriba para la síntesis de Intermediarios 8, se añadió lentamente trietilamina (1,94ml, 13,94mmol) a una suspensión de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarbonitrilo (3,71g, 11,62mmol) y hidrocloreto de hidroxilamina (0,97g, 13,94mmol) en etanol (150ml), bajo agitación. Se permitió que la mezcla de la reacción se agite hasta 80°C durante 16 horas, y después se enfrió hasta temperaturas ambiente. El disolvente se eliminó por evaporación y el sólido se suspendió en agua (100ml) después se filtró. El sólido se lavó con dietil éter (2 x 100ml) mientras en el sinter y después se secó al vacío a 40°C, para dar el producto deseado, (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (3,35g, 82%).

^1H -RMN (400MHz, 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).

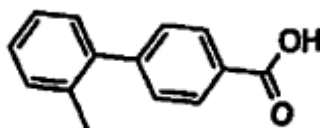
Intermediario 9: (2S,4EZ)-2-(hidrazinocarbonil)-4-(metoxiimino)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo (Esquema 10, compuesto XVII)



Se fabricó una solución que contenía, por ejemplo, ácido (4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboxílico (Intermediario 2, 17,81mmoles; 4,6g) en una mezcla 1:1 de metanol y tolueno (250ml). Después se añadió en gotas trimetilsilil diazometano (32,5ml de una solución 2M en hexanos, 59mmol) a la solución agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de la finalización de la evolución del gas nitrógeno, la solución amarilla resultante se evaporó al vacío, y el residuo se disolvió nuevamente en DCM y se lavó con NH_4Cl saturado y NaHCO_3 al 10%, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al vacío, dando el compuesto deseado, 2-metil (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-terc-butilo, como un aceite amarillo (4,0g, 83%).

2-metil (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-1,2-pirrolidinadicarboxilato de 1-terc-butilo (1,95 mmoles; 530mg) se disolvió en 4 ml de MeOH y una solución de 4ml de MeOH y se añadió 1,5ml ($d=1,03$; 30,86mmoles) de hidrato de hidrazina al 80% (final $c(\text{NH}_2\text{NH}_2)$ 13%). La mezcla de la reacción se agitó durante 2 días. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se disolvió nuevamente en MeOH y se evaporó (3x). El compuesto deseado, (2S,4EZ)-2-(hidrazinocarbonil)-4-(metoxiimino)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo, se aisló como un aceite amarillo (500mg 94%).

^1H -RMN (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). MS(APCI^+): 273,0, 545,4(2M^+).

Intermediario 10: ácido 2'-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

5 A una mezcla de ácido 4-bromobenzoico (30g, 0,15mol), ácido 2-metilfenilborónico (24g, 0,15 mol), carbonato de sodio (250g) en tolueno (500ml) y agua (500ml) se añadió tetraquis-trifenilfosfinapaladio (0) (9g, 0,0074mol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 10 horas. Después de este tiempo, se añadieron 100ml de NaOH al 10% a la mezcla de la reacción, la capa acuosa se separó y se lavó con tolueno (2x200ml). La acidificación de la capa acuosa con solución de HCl 3N dio un producto sólido, que se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto crudo después se cristalizó a partir de tolueno para producir ácido 2'-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (20g, 62,5%).

10 A la inversa, el producto también pudo obtenerse a partir de 1-bromo-2-metilbenceno y 4-ácido carboxibencenoborónico, utilizando condiciones análogas.

¹H RMN (300 MHz, DMSO); 2,2 (s, 3H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,43 (d, J = 9Hz, 2H) , 7,99 (d, J = 9Hz, 2H), 13 (b, 1H).

15 En forma similar, utilizando los ácidos borónico comerciales apropiados y arilbromuros, se obtuvieron los siguientes derivados intermediarios de 1,1'-bifenilo relacionados (12): ácido 4'-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2',3-dimetil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2',6'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2-metil(1,1'-bifenil)-4-carboxílico; ácido 3-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2,2'-dimetil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 3'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2-cloro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 3'-cloro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 4-cloro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 3',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 3'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2'-ciano[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; ácido 4-(2-piridinil)benzoico; ácido 4-(3-piridinil)benzoico; ácido 4-(4-piridinil)benzoico; ácido 4-(5-pirimidinil)benzoico; y otros.

Intermediario 11: ácido 4-(3-metil-2-piridinil)benzoico

25 Una mezcla de 2-bromo-3-metilpiridina (22,5g, 0,1312mol), ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (25g, 0,164mol), Pd(PPh₃)₄ (9,5g, 0,0082mol), y carbonato de sodio (200g en 500 ml de agua) en tolueno (750 ml) se sometió a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. Se separó la capa de tolueno y se destiló bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo después se purificó por cromatografía en columna para producir [4-(3-metil-2-piridinil)fenil]metanol (12g, 47%).

30 A una solución de [4-(3-metil-2-piridinil)fenil]metanol (12g, 0,06mol) en DMF seco (150ml) se añadió piridiniodicromato (91g, 0,24mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3días. La mezcla de la reacción se vertió en el agua y se extrajo con acetato de etilo (250ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar ácido 4-(3-metil-2-piridinil)benzoico (3g, 25%) como sólido blanco.

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

Intermediario 12: ácido 4-il-oxido-3-piridinilbenzoico

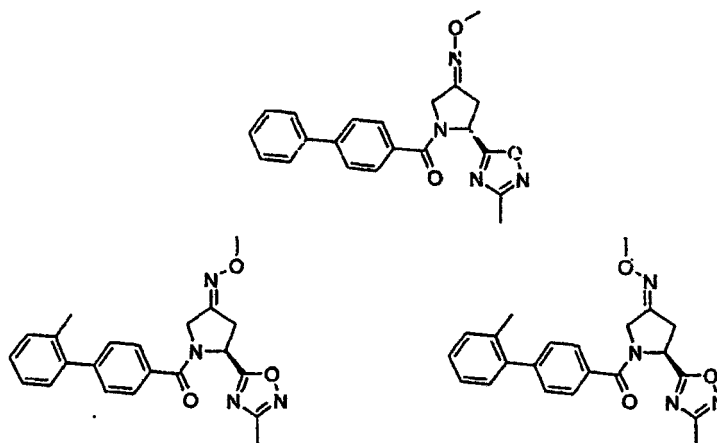
A una mezcla de ácido 4-tolilborónico (38g, 0,28mol), 3-bromopiridina (44g, 0,28mol), Na₂CO₃ (200g) en tolueno (500ml) y agua (500ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (16g, 0,014mol), y se sometió a reflujo durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió, y la capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, y se secó. EL disolvente se eliminó para dar 4-(3-piridil)tolueno (42g, 90%).

40 A una mezcla de 4-(3-piridil)tolueno (35g, 0,207mol) en piridina (400ml) y agua (400ml) se añadió KMnO₄ (163g, 1,03mol) en porciones y se sometió a reflujo durante 12 horas. La mezcla de la reacción se filtró a través de celite y se acidificó con HCl concentrado. El producto se lavó con agua y se secó para dar ácido 4-(3-piridil)benzoico (32g, 76%) como un sólido blanco. A una mezcla de ácido 4-(3-piridil)benzoico (22g, 0,11mol) en THF (2,5l), se añadió mCPBA (152g, 0,44mol, 50%) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido se filtró, y se lavó con THF para dar ácido 4-(1-oxido-3-piridinil)benzoico (20g, 86%).

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

En forma similar, comenzando a partir de ácido 4-tolilborónico (45g, 0,33mol) y 2-bromopiridina (52g, 0,33mol), se obtuvo el intermediario relacionado ácido 4-(1-oxido-2-piridinil)benzoico.

Ejemplo 1: Procedimiento general para la síntesis en fase de solución de derivados de oxadiazol de pirrolidina de fórmula general I, con B =Ila (Esquemas 1,11): (3EZ,5S)-1-((1,1'-bifenil)-4-ilcarbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima; (3E,5S)-1-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima y (3Z,5S)-1-((2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima.



a) Protocolo para la formación del anillo oxadiazol

Se añadió diisopropilcarbodiimida (3,16g, 25,17mmol) a una solución de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2, 6,50g, 25,17mmol) y acetamidoxima (Intermediario 7, 1,86g, 25,17mmol) en DCM (55ml) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente (DCM- las amidoximas insolubles se disolvieron nuevamente en THF, a la que se añadió una solución de DIC y el Intermediario 2 en DCM). Después de la filtración en la bomba, y la evaporación al vacío, el residuo se disolvió en piridina (60ml) y se sometió a reflujo durante una hora, después se enfrió y se permitió que repose durante toda la noche, después se evaporó al vacío. El producto crudo después se disolvió en DCM (50ml) y se lavó con NaHCO₃(acuoso) aturado (2 x 50ml) y después HCl(acuoso) 1M (2 x 50ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó al vacío (70% de rendimiento de crudo). La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos dio el compuesto deseado, (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-2-(3-metil-1,2,4oxadiazol-5-il)-l-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo (4,4g, 60% de rendimiento).

¹H RMN (360 MHz, DMSO); 13-1,6 (d, 9H), 2,4 (s, 3H), 2,8-3,4 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (s, 2H), 52-5,4 (m, 1H).

b) Protocolo para la etapa de N-desprotección

Se fabricó una solución que contenía (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-2-(3-metil -1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo (1,26 g, 4,25 mmol) en DCM anhidro (120 ml). A 0°C, gas HCl, previamente secado con una trampa de H₂SO₄ concentrado, se hizo burbujear lentamente a través de la reacción y se monitoreó la desprotección por TLC utilizando ciclohexano/acetato de etilo (III) y se tiño con una solución de pancaldi. Después de aproximadamente 45 minutos, TLC mostró ningún material de partida remanente y después se evaporó DCM al vacío sin calentar para evitar la descomposición de la sal de pirrolidina. Después se añadió más DCM (20 ml) y se evaporó nuevamente bajo vacío para eliminar el HCl potencial remanente (2-3 veces). El producto deseado, (3EZ,5S)-5-(3-metil-1,2,4oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima, sal de hidrocloreto, se aisló como un sólido blanco y se utilizó sin purificación y caracterización adicional.

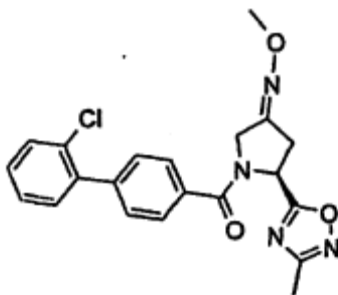
c) Protocolo para la etapa de N- recubrimiento

Procedimiento A una solución de (3EZ,5S) -5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima, sal de hidrocloreto (200mg, 0,86mmol) en DCM (5ml) se añadió cloruro de [1,1-bifenil]-4-carbonilo (205mg, 0,95mmol) seguido por diisopropiletilamina (314µl,81mmol) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió resina de aminometil poliestireno (250mg) a la mezcla de la reacción y se agitó durante una hora antes de la filtración en la bomba. La solución se lavó con ácido cítrico(acuoso) (2 x 5ml) y después se secó sobre MgSO₄, y se evaporó al vacío. El producto (3E 5S)-1-((1,1'-bifenil)-4-ilcarbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima, se purificó por la cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 20% etilacetato en hexanos (60mg, 19% de rendimiento)

Procedimiento B: fabricó una solución que contenía (3EZ,5S)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima, sal de hidrocloreto, ácido 2'-metil[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (0,857g, 4,04 mmol, 0,95equivalente) y opcionalmente DMAP (1,03 g, 8,50 mmol, 2,0 equivalentes) en DCM seco (120 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de ser enfriada hasta 0°C. A 0°C, se añadió EDC, HCl (815 mg,

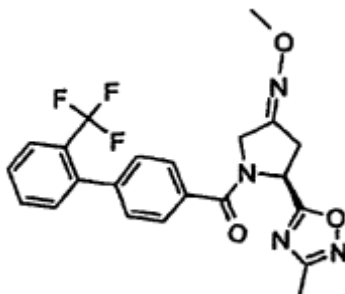
- 4,25mmol) lentamente en porciones durante un período de 30 minutos. La mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y se calentó suavemente hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez que la reacción se completó, la fase orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico (10%) y carbonato de sodio (10%). La fase orgánica se secó y se evaporó. El producto crudo se purificó y se separó en los isómeros (E) y (Z) por cromatografía en columna (Biotage system, columna 40M, 90 g SiO₂, utilizando ciclohexano/acetato de etilo (1/1) como eluyente produciendo (3E,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima (770 mg, 34%) aceite incoloro, 97,5% de pureza por HPLC) y (3Z,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima (740 mg, 33%), aceite incoloro, 98,3 % de pureza por HPLC).
- 10 (3E,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima: aceite; ¹H RMN (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 (3n, 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.
- 15 (3Z,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima: sólido blanco, punto de fusión 146,5°C; IR. (puro) v 2936,1645,1583, 1408, 1323, 1047, 890 cm⁻¹; ¹H RMN (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

Ejemplo 2: (3EZ,5S)-1-[(2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima



- 20 Siguiendo los procedimientos generales según lo detallado en el Ejemplo 1 (Procedimiento B), comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), N-hidroxietanimidamida (Intermediario 7) y ácido 2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (Intermediario 10), se aisló el compuesto del título, después de la cromatografía flash, como una mezcla de isómeros E-Z como un aceite en 31% de rendimiento (98,5 % de pureza por HPLC).
- 25 Aceite; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,41 (s, 3H, CH₃), 2,96-3,31 (in, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, NOCH₃), 4,31-4,59 (m, 2H, CH₂), 6,03 (m, 1H), 7,30 (s, 3H, H arom.), 7,50-7,64 (m, 5H, H arom.); MS(ESI⁺): 411,2; MS(ESI⁻): 408,9.

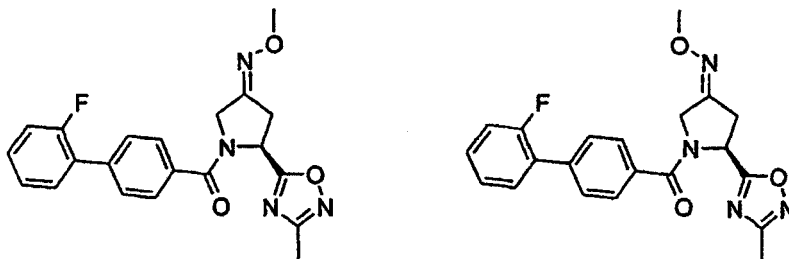
Ejemplo 3: (3EZ,5S)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-[[2'(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-4-el]carbonil]-3-pirrolidinona O-metiloxima



- 30 Siguiendo los procedimientos generales según lo detallado en el Ejemplo 1 (Procedimiento B), comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), N-hidroxietanimidamida (Intermediario 7) y ácido 2'-(trifluorometil) [1,1'-bifenil]-4-carboxílico (Intermediario 10), se aisló el compuesto del título, después de la cromatografía flash, como una mezcla de isómeros E-Z como un aceite en 44% de rendimiento (88,2 % de pureza por HPLC).
- 35 Aceite; ¹H RMN (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.

Ejemplo 4: (3E,5S)-1-[2'-fluoro[1,1'-bifenil-4-il]carbonilo]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima y (3Z,5S)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil-4-il]carbonilo)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

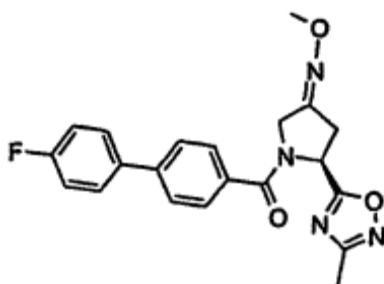


5 Siguiendo los procedimientos generales según lo detallado en el Ejemplo 1 (Procedimiento B), comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), N-hidroxietanimidamida (Intermediario 7) y ácido 2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (Intermediario 10), se obtuvieron los compuestos del título como una mezcla de Isómeros E-Z y posteriormente se separaron mediante cromatografía flash, para producir (3E,5S)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima en 11% de rendimiento (95,0% de pureza por HPLC) y (3Z,5S)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima en 11% de rendimiento (98,2 % de pureza por HPLC).

10 (3E,5S)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima: aceite; ¹H RMN (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.

15 (3Z,5S)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima: aceite; ¹H RMN (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.

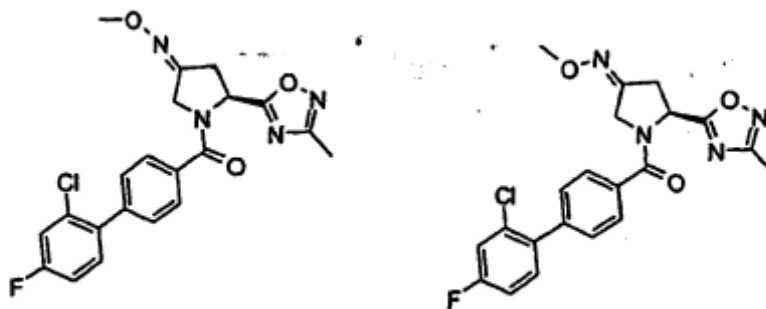
20 Ejemplo 5: (3EZ,5S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima



25 Siguiendo los procedimientos generales según lo detallado en el Ejemplo 1 (Procedimiento B), comenzando a partir de ácido (2S,4E2)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), N-hidroxietanimidamida (Intermediario 7) y ácido 4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (Intermediario 10), se aisló el compuesto del título, después de la cromatografía flash, como una mezcla de Isómeros E-Z como un aceite en 32% de rendimiento (94,1 % de pureza por HPLC).

Aceite; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,95-3,30 (m, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, NOCH₃), 4,27-4,55 (m, 2H, CH₂), 6,02 (m, 1H), 7,12 (m, 2H, H arom.), 7,27-7,61 (m, 6H, H arom.); MS(ESI⁺): 395,5; MS(ESI⁻): 393,4.

30 Ejemplo 6: (3EZ,5S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil]-5-(3-metil-2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima; (3Z,5S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

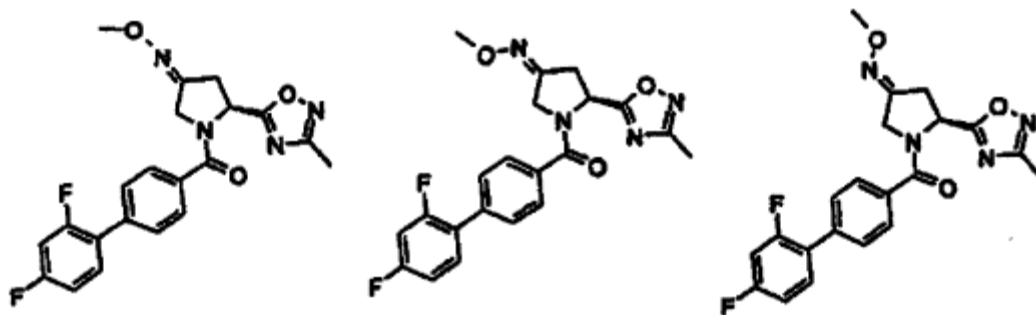


5 Siguiendo los procedimientos generales según lo detallado en el Ejemplo 1 (Procedimiento B), comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), N'-hidroxietanimidamida (Intermediario 7) y ácido 2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (Intermediario 10), se aisló el compuesto del título, después de la cromatografía flash, como una mezcla de Isómeros E-Z como un aceite en 60% de rendimiento general (95,20 % de pureza por HPLC). La cromatografía flash posterior produjo (3Z,5S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima en 30% de rendimiento (97,5% de pureza por HPLC).

10 (3EZ,5S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima: aceite; ¹H RMN (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'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima: aceite; ¹H RMN (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.

15 Ejemplo 7: (3EZ,5S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima: (3Z,5S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima; (3E,5S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima:



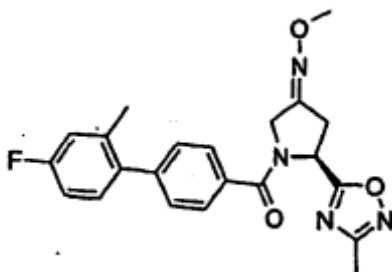
20 Siguiendo los procedimientos generales según lo detallado en el Ejemplo 1 (Procedimiento B), comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), N'-hidroxietanimidamida (Intermediario 7) y ácido 2',4'-difluoro [1,1'-bifenil]-4-carboxílico (Intermediario 10), se aisló el compuesto del título, después de la cromatografía flash, como una mezcla de Isómeros E-Z como un aceite en un 37de rendimiento general (98,6 % de pureza por HPLC). La separación por cromatografía flash posterior de los isómeros E y Z produjo (3Z,5S)-1-[(2',4'-difluoro(1,1'bifenil)-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima en 15% de rendimiento (98,5% de pureza por HPLC), y (3E,5S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima en 13% de rendimiento (97,5% de pureza por HPLC).

30 (3EZ,5S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima: aceite; ¹H RMN (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'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima: aceite; ¹H RMN (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'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima: aceite; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,31 (s, 3H, CH_3), 2,78-3,24 (m, 2H, CH_2), 3,77 (s, 3H, NOCH_3), 4,30-4,52 (m, 2H, CH_2), 5,93 (m, 1H), 6,88-7,60 (m, 7H, H arom.); MS(ESI^+): 413,40 ; MS(ESI^-): 411,20.

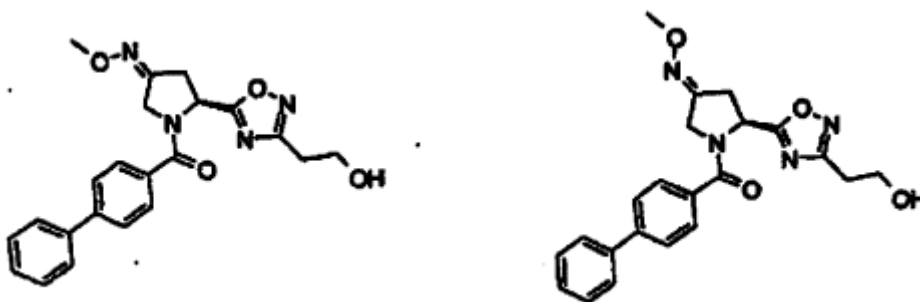
5 Ejemplo 8: (3EZ,5S)-1-[(4'-fluoro-2'-metil][1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima.



10 Siguiendo los procedimientos generales según lo detallado en el Ejemplo 1 (Procedimiento B), comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), N-hidroxietanimidamida (Intermediario 7) y ácido 2',4'-difluoro [1,1'-bifenil]-4-carboxílico (Intermediario 10), se aisló el compuesto del título, después de la cromatografía flash, como una mezcla de isómeros E-Z como un aceite en un 14% de rendimiento general (95,2 % de pureza por HPLC).

Aceite; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : 2,17 (s, 3H, CH_3), 2,34 (a, 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.

15 Ejemplo 9: (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-[3-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima; (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-[3-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima

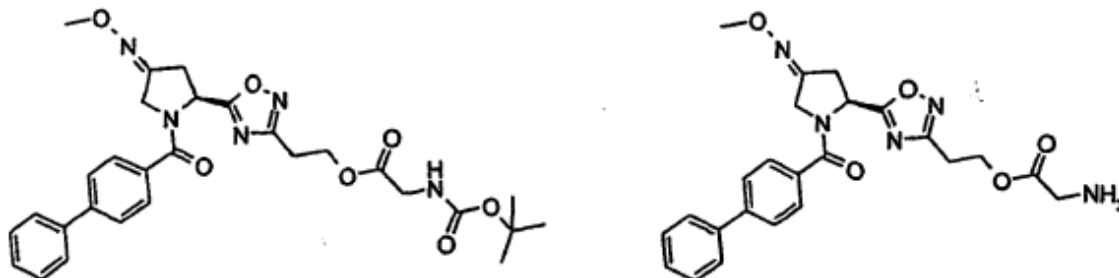


20 Siguiendo los procedimientos generales según lo detallado en el Ejemplo 1 (Procedimiento B), comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), N'-hidroxietanimidamida (Intermediario 7) y ácido 2',4'-difluoro [1,1'-bifenil]-4-carboxílico (Intermediario 10), se aisló el compuesto del título, después de la cromatografía flash, como una mezcla de isómeros E-Z como un aceite en 64% de rendimiento general (90 % de pureza por HPLC). En esta etapa, se llevó a cabo una purificación de barrido utilizando pol-trisamina en DCM (Novabiochen) para eliminar los subproductos ácidos en exceso que se volvieron difíciles de eliminar por columna de cromatografía flash. Los isómeros E y Z finalmente se separaron mediante cromatografía en columna flash (Biotage system, columna 40M, 90 g de SiO_2 , utilizando ciclohexano / acetato de etilo (2/8) como eluyente produciendo (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-[3-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima en 25% de rendimiento (98,0% de pureza por HPLC), y (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-[3-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima en 25% de rendimiento (99,5% de pureza por HPLC).

30 (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-[3-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima: sólido blanco, punto de fusión 140, 5°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,98-3,05 (m, 3H, CH_2), 3,33 (m, 1H, CH_2), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 4,35-4,57 (m, 2H, CH_2), 6,04 (m, 1H, CH), 7,38-7,51 (m, 3H, H_{Ar}), 7,51-7,61 (m, 6H, H_{Ar}); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 407,31; $\text{M}(\text{ESI}^-)$: 405,13.

35 (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-[3-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima: sólido blanco, m.p. 141°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,98-3,05 (m, 3H, CH_2), 3,33 (m, 1H, CH_2), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 4,35-4,57 (m, 2H, CH_2), 6,04 (m, 1H, CH), 7,38-7,51 (m, 3H, H_{Ar}), 7,51-7,61 (m, 6H, H_{Ar}); $\text{M}^+(\text{ESI}^+)$: 407,31; $\text{M}(\text{ESI}^-)$: 405,13.

Ejemplo 10: 2-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}etil[(terc-butoxicarbonil)amino]acetato: 2-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}etil aminoacetato



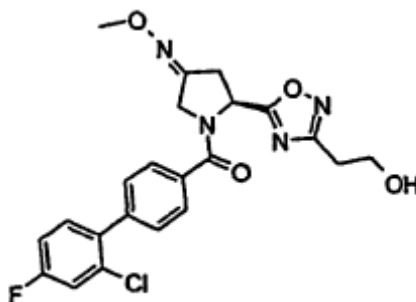
5 Se añadió EDC (290mg, 1,51mmol) en porciones (durante 15 minutos) a una solución agitada de (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima (1,59mmol, Ejemplo 9), dimetilamino piridina (185mg, 1,51 mmol), y ácido [(terc-butoxicarbonil)amino]acético (264mg, 1,51 mmol) en DCM (50ml) a 0°C. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, la mezcla de la reacción se permitió que se caliente hasta temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por TLC y LC / MS. Después agitación de una hora adicional a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se hidrolizó con agua, se lavó con ácido cítrico 10% (2 x 10ml) después Na₂CO₃ acuoso (2x 10ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar el producto crudo. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 40% EtOAc en ciclohexano dio el compuesto deseado, 2-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}etil[(terc-butoxicarbonil)amino] acetato como una mezcla de Isómeros E y Z en 90% de rendimiento (pureza por HPLC: 93,6%).

15 M⁺(ESI⁺): 564,61; M(ESI⁻): 562,60

(2-{5-[(2S,4EZ)-14[1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}etil[(terc-butoxicarbonil)amino]acetato) (100mg, 0,178nmol) se trató con una solución de TFA/DCM al 25% a 0°C durante 1 hora. La reacción después se basificó lentamente a 0°C con solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y la eliminación de disolvente produjo el compuesto deseado, 2-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}etil aminoacetato, como un aceite en un 70% de rendimiento (94,6% de pureza por HPLC).

20 M⁺(ESI⁺): 464,17; M(ES⁻): 462,86

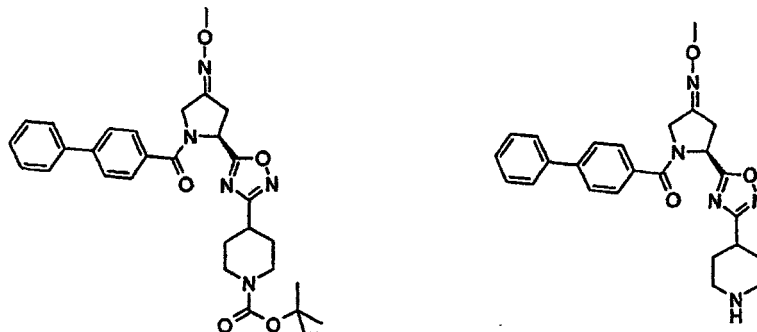
Ejemplo 11: (3EZ,5S)-1-[(2'-cloro-4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-il)carbonil]-5-[3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima.



25 Siguiendo los procedimientos generales según lo detallado en el Ejemplo 1 (Procedimiento B), comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), N',3-dihidropropanimidamida (Intermediario 7) y ácido 2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-carboxílico (Intermediario 10), se aisló el compuesto del título, después de la cromatografía flash, como una mezcla de isómeros E-Z como un aceite en 8% de rendimiento general (78,7 % de pureza por HPLC).

30 Aceite; ¹H RMN (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.

Ejemplo 12: 4-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-piperidinecarboxilato de terc-butilo: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



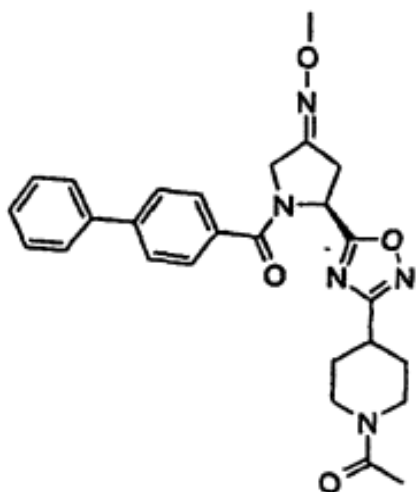
- 5 Siguiendo los procedimientos generales según lo detallado en el Ejemplo 1 (Procedimiento A), comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), 4-[amino(hidroxiimino)metil]-1-piperidinecarboxilato de terc-butilo (Intermediario 7) y cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, el compuesto deseado, 4-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1 piperidinecarboxilato de terc-butilo, se aisló, después de la cromatografía flash
10 (ciclohexano/etilacetato 6/4), como una mezcla de Isómeros E-Z en 60% de rendimiento (97,9 % de pureza por HPLC).

Aceite; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,47 (s, 9H, CH₃), 1,60-2,10 (m, 4H, CH₂), 2,90-3,02 (m, 2H, CH₂), 3,30-3,40 (m, 1H, CH), 3,86 (s, 3H, NOCH₃), 4,01-4,55 (m, 6H, CH₂N), 6,03 (m, 1H), 7,48-7,64 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 546,4; MS(ESI⁻): 544,2.

- 15 4-{5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1 piperidinecarboxilato de terc-butilo (100 mg, 1,80mmol) se trató con una solución de TFA/DCM al 25% a 0°C durante 1 hora. La reacción después se basificó con una solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y la eliminación de disolvente produjo un residuo que se purificó por cromatografía flash utilizando ciclohexano/etilacetato (2/8) como eluyente para dar (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima como una mezcla de Isómeros E-Z
20 en 80% de rendimiento (96,1 % de pureza por HPLC).

Aceite; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,80-2,20 (m, 4H, CH₂), 2,90-3,50 (m, 8H, CH₂), 3,87 (s, 3H, NOCH₃), 4,30-4,60 (m, 2H, CH₂), 6,04 (m, 1H, CH), 7,48-7,64 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 446,4.

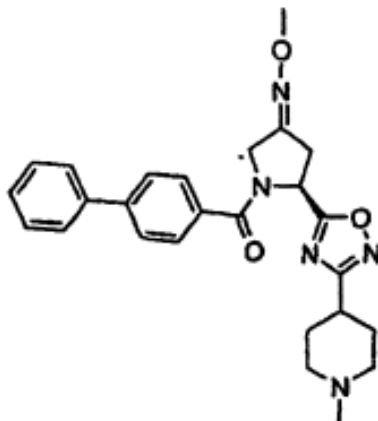
- 25 Ejemplo 13: (3EZ,5S)-5-[3-(1-acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima



(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima (Ejemplo 12) se disolvió en DCM seco a 0°C en presencia de 1,5 equivalente de trietil amina y se trató con 1 equivalente de cloruro de acetilo. La mezcla de la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y después se hidrolizó con hielo. La reacción después se basificó con una solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM.

- 5 Aceite; ^1H RMN (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.); MS(ESI^+): 488,37 ; MS(ESI^-): 486,17.

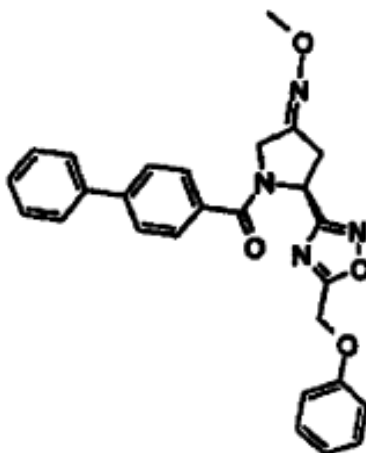
Ejemplo 14: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(1-metil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima.



- 10 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima (Ejemplo 12) se disolvió en DCM seco a 0°C en presencia de 1,5 equivalente de trietil amina y se trató con 1 equivalente de yoduro de metilo. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se hidrolizó y después se basificó con una solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. Después se secó con sulfato de magnesio y la eliminación de disolvente produjo un residuo, que se purificó por cromatografía flash utilizando diclorometano/metanol (98/2) como eluente para dar (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(1-metil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima como una mezcla de isómeros E/Z en 50% de rendimiento (96,8 % de pureza por HPLC).

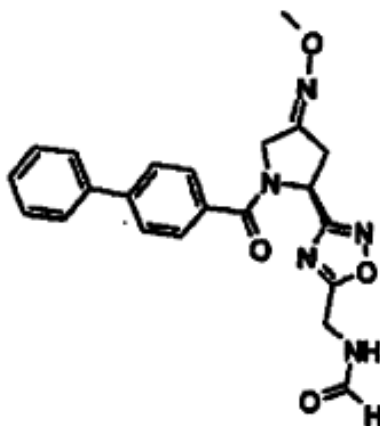
- 15 Aceite; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,19 (m, 2H, CH_2), 2,14-2,70 (m, 8H, CH_3 , CH_2), 2,89-3,25 (m, 4H, CH_2); 3,80 (s, 3H, NOCH_3), 4,20-4,55 (m, 2H, CH_2), 5,94 (m, 1H, CH), 7,33-7,58 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 460,43 ; MS(ESI^-): 458,24.

Ejemplo 15: Procedimiento general para la síntesis de la fase de solución de derivados de pirrolidina oxadiazol de fórmula general I siendo B un sustituyente de fórmula IIb (véanse los Esquemas 7, 11): (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(fenoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



5 A una suspensión de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8, 100mg, 0,28mmol), DMAP (41mg, 0,34mmol), y ácido fenoxiacético (48mg, 0,31mmol) en DCM & DMF (1:1, 10ml) se añadió EDC (59mg, 0,31mmol). Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (10ml) y se lavó con ácido cítrico (acuoso) (2 x 10ml) seguido por bicarbonato de sodio (acuoso) (2 x 10ml). Después de la evaporación al vacío, se añadió piridina (15ml) y la solución se sometió a reflujo durante toda la noche. La piridina se eliminó al vacío, y el residuo se disolvió en DCM (10ml), se lavó con ácido cítrico (acuoso) (2 x 10ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir el compuesto del título en 80% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 469,2.

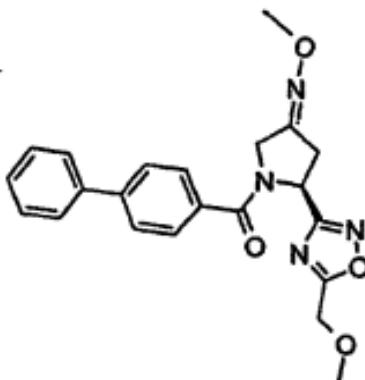
Ejemplo 16: {3-[(2,4EZ)-1-(1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metilformamida



10 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido (formilamino)acético, se obtuvo el compuesto del título en 72% de pureza por HPLC.

15 ¹H-RMN (400MHz., 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.

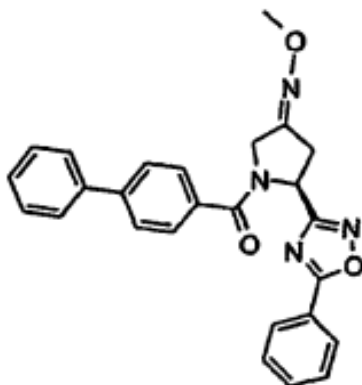
Ejemplo 17: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



20 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido metoxiacético, se obtuvo el compuesto del título en 91% de pureza por HPLC.

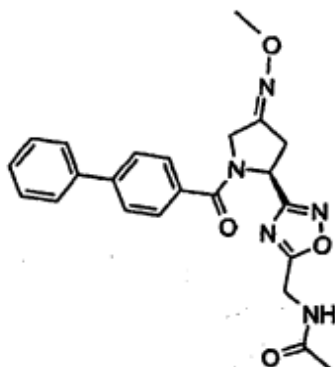
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): 2,9-3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,75 (m, 3H), 4,2-4,5 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,0 (m, 1H), 7,4-7,6 (m, 9H). MS(ESI⁺): m/z = 407,2.

Ejemplo 18: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

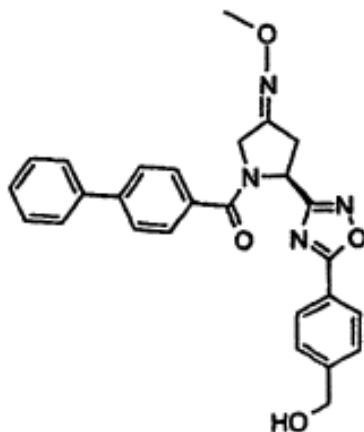


Seguindo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-((1,1'-bifenil)-4-ilcarbonyl)-N-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido benzoico, se obtuvo el compuesto del título en 85% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 439,2.

- 5 Ejemplo 19: N-((3-((2S,4EZ)-1-((1,1'-bifenil)-4-ilcarbonyl)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metilacetamida

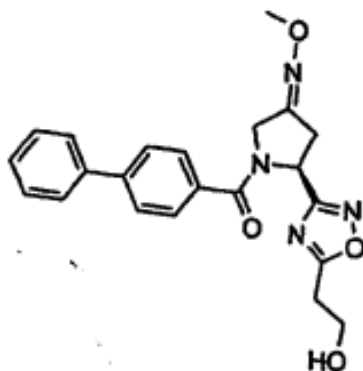


- 10 Ejemplo 20: (3EZ,5S)-1-((1,1'-bifenil)-4-ilcarbonyl)-5-[5-(4-(hidroximetil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido 4-(hidroximatil)benzoico, se obtuvo el compuesto del título en 54% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺) m/z = 469,4.

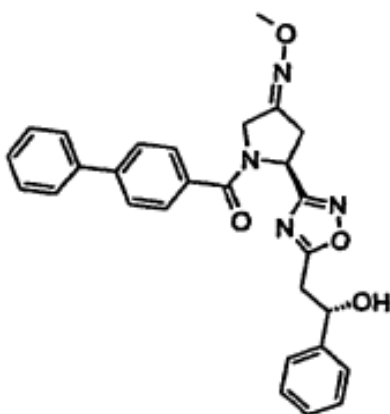
Ejemplo 21: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



5

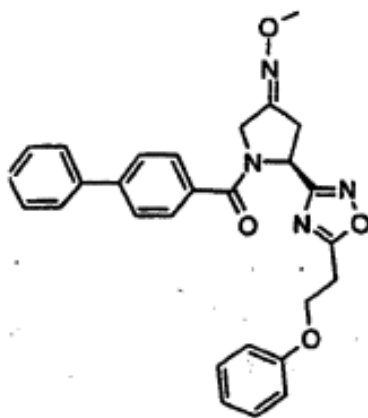
Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido 3-hidroxipropanoico, se obtuvo el compuesto del título en 61% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 407,2.

10 Ejemplo 22: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletíl]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



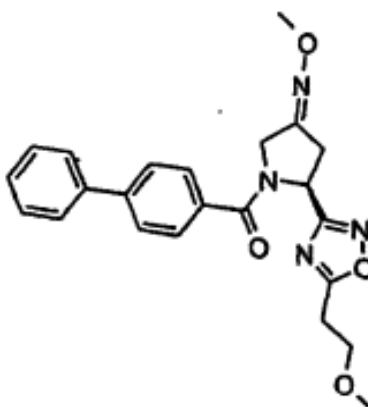
15 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido (3S)-3-hidroxi-3-fenilpropanoico, se obtuvo el compuesto del título en 89% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 483,3.

Ejemplo 23: (3EZ5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(2-fenoxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



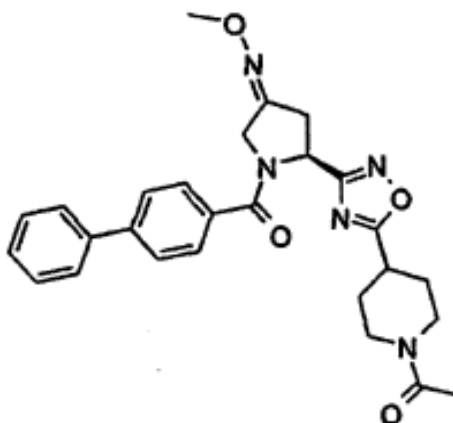
Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido 3-fenoxipropanoico, se obtuvo el compuesto del título en 84% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 483,3.

- 5 Ejemplo 24: (3EZ5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(2-metoxietil)-12,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



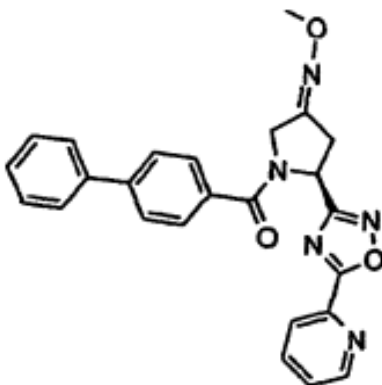
Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido 3-metoxipropanoico, se obtuvo el compuesto del título en 80% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 421,1.

- 10 Ejemplo 25: (3EZ,5S)-5-[5-(1-acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima



Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido 1-acetil-4-piperidinecarboxílico, se obtuvo el compuesto del título en 87% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 488,4.

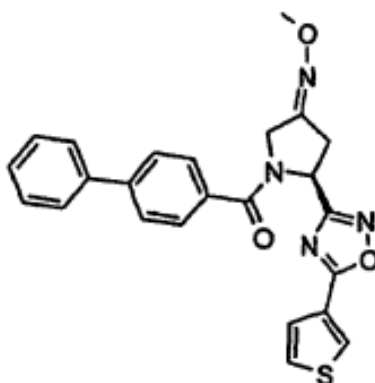
Ejemplo 26: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



5

Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4E2)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido 2-piridinecarboxílico, se obtuvo el compuesto del título en 82% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 440,2.

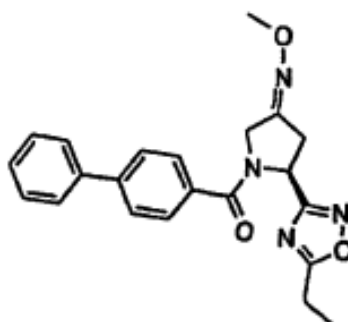
Ejemplo 27: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(3-tienil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



10

Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido 3-tiofenocarboxílico, se obtuvo el compuesto del título en 64% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 445,2.

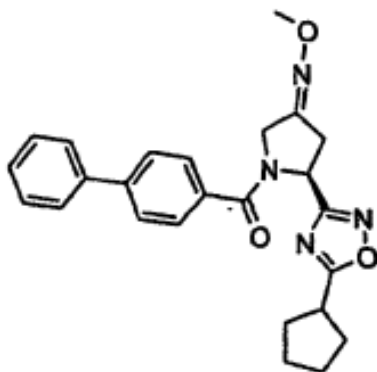
Ejemplo 28: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima



15

Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido propionico, se obtuvo el compuesto del título en 47% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 391,1.

Ejemplo 29: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

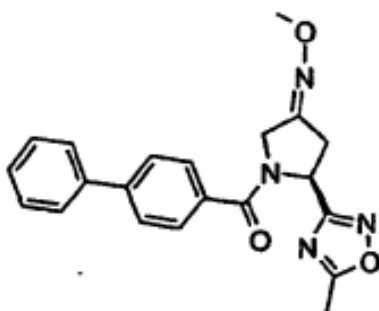


5

Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido ciclopentanecarboxílico, se obtuvo el compuesto del título en 62% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 431,1.

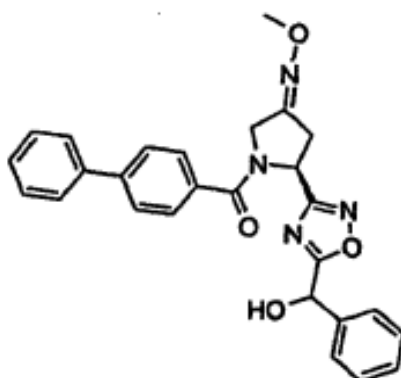
Ejemplo 30: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

10



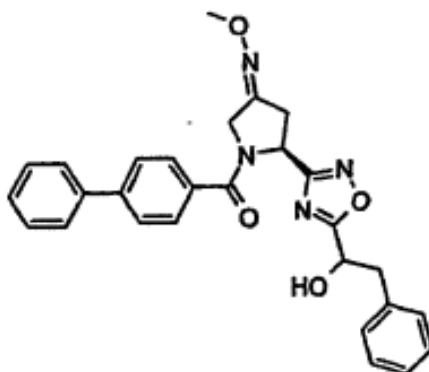
Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido acético, se obtuvo el compuesto del título en 76% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 377,0.

15 Ejemplo 31: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-[(RS)-hidroxi(fenil)-metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima



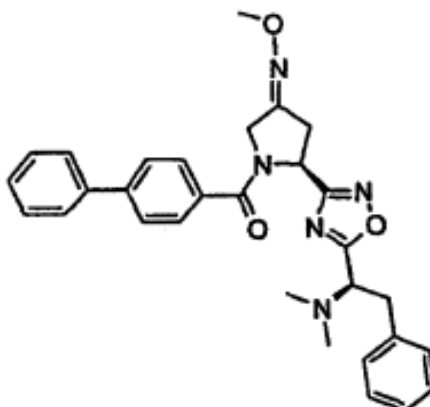
Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido (2RS)-hidroxi(fenil)etanoico, se obtuvo el compuesto del título en 73% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 469,3.

5 Ejemplo 32: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-[(1RS)-1-hidroxi-2-feniletíl]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima



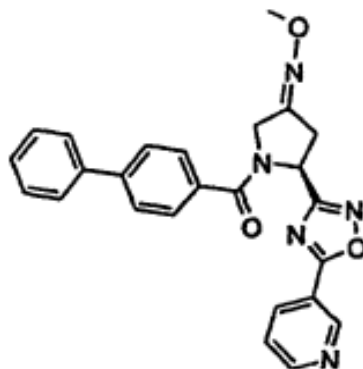
Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido (2RS)-2-hidroxi-3-fenilpropanoico, se obtuvo el compuesto del título en 78% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 483,3.

10 Ejemplo 33: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-[(1R)-1-(dimetilamino)-2-feniletíl]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima



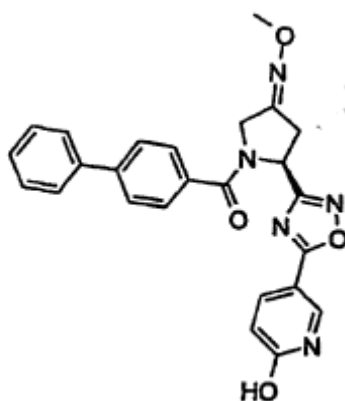
15 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido (2R)-2-(dimetilamino)-3-fenilpropanoico, se obtuvo el compuesto del título en 54% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 510,6.

Ejemplo 34: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-[3piridinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima



Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido 3-piridinacarboxílico, se obtuvo el compuesto del título en 78% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 440,2.

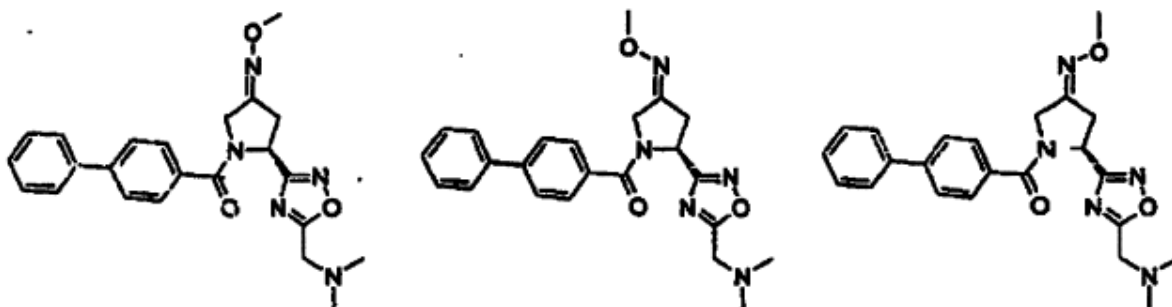
- 5 Ejemplo 35: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(6-hidroxi-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima.



- 10 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido 6-hidroxinicotínico, se obtuvo el compuesto del título en 50% de rendimiento (90% de pureza por HPLC).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,90-3,30 (m, 2H, CH₂), 3,86 (s, 3H, NOCH₃), 4,30460 (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), 8,40 (d, 1H, H arom); MS(ESI⁺): 456,4; MS(ESI⁻): 454,2.

- 15 Ejemplo 36: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima; (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima; (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



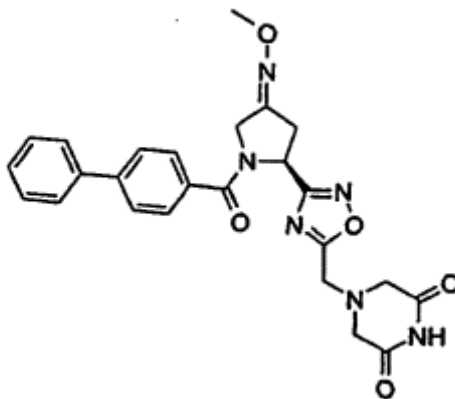
5 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4E2)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido (dimetilamino)acético, se obtuvo el compuesto del título en 50% de rendimiento general (96% de pureza por HPLC) como una mezcla de Isómeros E y Z. La separación por cromatografía flash produjo el isómero Z puro en un 23% de rendimiento (98,5% de pureza por HPLC), y el isómero E puro en 20% de rendimiento (98,2% de pureza por HPLC).

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,42 (s, 6H, CH_3), 2,90-3,30 (m, 2H, CH_2), 3,86 (s, 3H, NOCH_3), 4,30-4,60 (m, 2H, CH_2), 6,01 (m, 1H, CH), 7,40-7,70 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 420,4.

10 (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,42 (s, 6H, CH_3), 2,90-3,30 (m, 2H, CH_2), 3,86 (s, 3H, NOCH_3), 4,30-4,60 (m, 2H, CH_2), 6,01 (m, 1H, CH), 7,40-7,70 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 420,4.

(3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,42 (s, 6H, CH_3), 2,90-3,30 (m, 2H, CH_2), 3,86 (s, 3H, NOCH_3), 4,30-4,60 (m, 2H, CH_2), 6,01 (m, 1H, CH), 7,40-7,70 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 420,4.

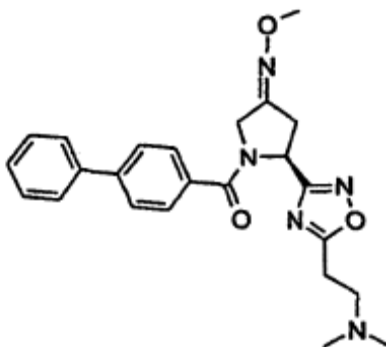
15 Ejemplo 37: 4-({3-1(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)-pirrolidinil}-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil}-2,6-piprazinadiona.



20 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido (3,5-dioxo-1-piperazinil)acético, se obtuvo el compuesto del título en 55% de rendimiento (99,0% de pureza por HPLC).

^1H RMN (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); MS(ESI^-): 489,20 ; MS(ESI^+): 487,17.

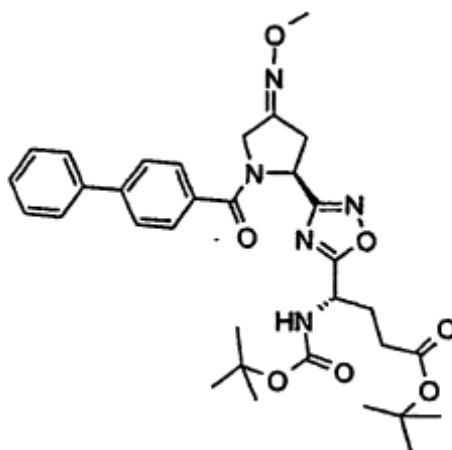
25 Ejemplo 38: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima.



Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y N,N-dimetil-β-alanina, se obtuvo el compuesto del título en 25% de rendimiento (91,5% de pureza por HPLC).

^1H RMN (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.); MS(ESI^+): 434,4.

Ejemplo 39: (4S)-4-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-metoxiimino]pirrolidinil}-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-[(terc-butoxicarbnil)amino]butanoato de terc-butilo.

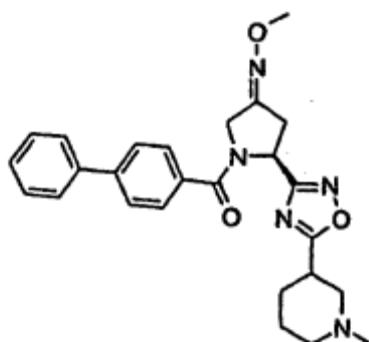


5

Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4E.Z)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido (2S)-5-terc-butoxi-2-[(terc-butoxicarbnil)amino]-5-oxopentanoico, se obtuvo el compuesto del título en 75% de rendimiento (78,9% de pureza por HPLC).

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,31 (s, 18H, CH_3), 2,05-2,45 (m, 4H, CH_2), 2,70-2,95 (m, 2H, CH_2), 3,87 (s, 3H, NOCH_3), 4,30-4,55 (m, 2H, CH_2), 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.

Ejemplo 40: (3EZ,5RS)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-metil-3-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima.

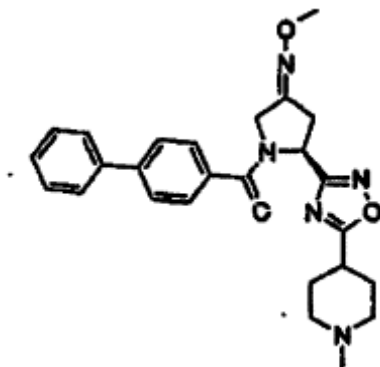


15

Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido 1-metil-3-piperidinecarboxílico, se obtuvo el compuesto del título en 72% de rendimiento (992% de pureza por HPLC).

20 ^1H RMN (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

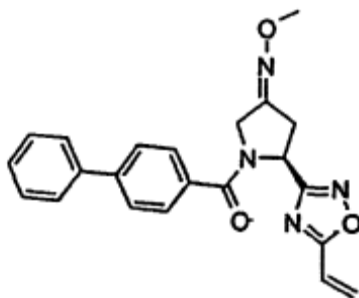
Ejemplo 41: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-metil-3-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima.



5 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximiclámina (Intermediario 8) y ácido 1-metil-piperidincarboxílico, se obtuvo el compuesto del título en 85% de rendimiento (96,9% de pureza por HPLC).

- 5 ^1H RMN (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

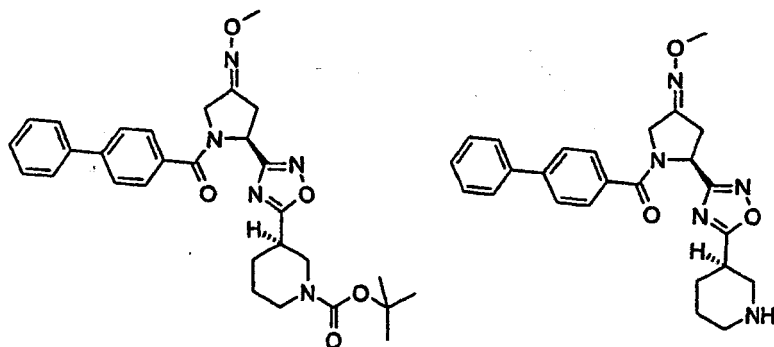
Ejemplo 42: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-vinil-1,2,4-oxadiazol-3-il)]-3-pirrolidinona O-metiloxima



- 10 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil) N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido acrílico, se obtuvo este compuesto en 20% de rendimiento (89,4% de pureza por HPLC).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,85-3,15 (m, 2H, CH_2), 3,78 (s, 3H, NOCH_3), 4,28-4,44 (m, 2H, CH_2), 5,89 (m, 2H, CH), 6,45 (d, 1H, CH), 6,53 (d, 1H, CH), 7,30-7,56 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 389,2.

- 15 Ejemplo 43: (3R)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo; (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(3R)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1-pirrolidinona O-metiloxima



- 20 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido (3R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-piperidincarboxílico, se obtuvo el compuesto del título, (3R)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-

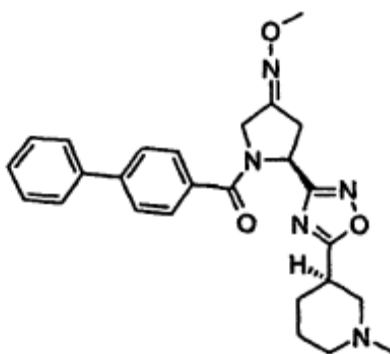
ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-piperidinecarboxilato de terc-butilo, en 85% de rendimiento (96,5% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 546,5.

5 (3R)-3-{3-[(2S,4E2)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-piperidinecarboxilato de terc-butilo (100 mg, 1,80mmol) se trató con una solución de TFA/DCM al 25% a 0°C durante 1 hora. La reacción después se basificó con una solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y la eliminación de disolvente produjo un residuo, que se purificó por cromatografía flash utilizando diclorometano/metanol como eluente para dar el producto deseado, (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(3R)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-
10 metiloxima, como una mezcla de Isómeros E-Z en un 80% de rendimiento (95,7% de pureza por HPLC).

¹H RMN (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.

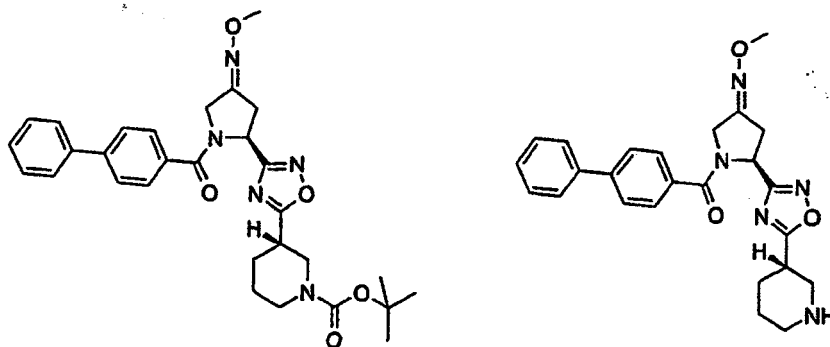
Ejemplo 44: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-1(3R)-1-metilpiperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima.



15 Una solución que contenía 1 equivalente de (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(3R)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima (Ejemplo 43), disuelta en DCM seco a 0°C en presencia de 1,5 equivalente de trietil amina, se hizo reaccionar con 1 equivalente de yoduro de metilo. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se hidrolizó y después se basificó con solución de
20 carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. La fase orgánica después se secó con sulfato de magnesio, y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash utilizando diclorometano/metanol como eluente para dar el producto esperado, (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(3R)-1-metilpiperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima, como una mezcla de Isómeros E-Z, en 45% de rendimiento (97,6% de pureza por HPLC).

25 ¹H RMN (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), 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.

Ejemplo 45: (3S)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-piperidinecarboxilato de terc-butilo; (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(3S)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima



5 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido (3S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-piperidinecarboxílico, se obtuvo el compuesto del título, (3S)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1 piperidinecarboxilato de terc-butilo, en 85% de rendimiento (97,20% de pureza por HPLC).

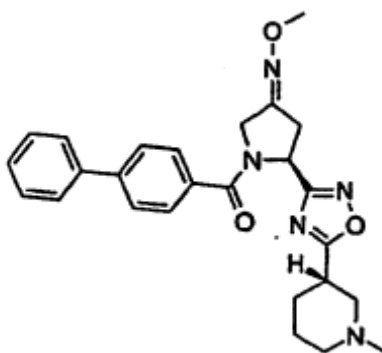
MS(ESI⁺): 546,5

10 (3S)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-piperidinecarboxilato de terc-butilo (100 mg, 1,80mmol) se trató con una solución de TFA/DCM al 25% a 0°C durante 1 hora. La reacción después se basificó con una solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y la eliminación de disolvente produjo un residuo, que se purificó por cromatografía flash utilizando diclorometano/metanol como eluyente para dar el producto deseado, (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-piperidinecarboxilico]-3-pirrolidinona O-metiloxima, como una mezcla de Isómeros E-Z en un 85% de rendimiento (95,1% de pureza por HPLC).

15 ¹H RMN (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.

Ejemplo 46: (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(3S)-1-metilpiperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima.

20

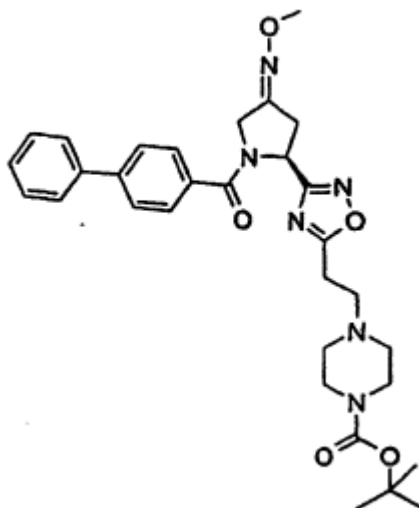


25 Una solución que contenía 1 equivalente de (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(3S)-1-metilpiperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima (Ejemplo 45), disuelta en DCM seco a 0°C en presencia de 1,5 equivalente de trietil amina, se hizo reaccionar con 1 equivalente de yoduro de metilo. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se hidrolizó y después se basificó con solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. La fase orgánica después se secó con sulfato de magnesio, y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash utilizando diclorometano/metanol como eluyente para dar el producto esperado, (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(3S)-1-metilpiperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima, como una mezcla de Isómeros E-Z, in 55% de rendimiento (97,9% de

pureza por HPLC).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,61-1,90 (in, 3H, CH_2), 2,01-2,20 (m, 3H, CH_2), 2,33 (m, 3H, CH_3), 2,70-3,30 (m, 5H, CH_2), 3,84 (s, 3H, NOCH_3), 4,30-4,52 (m, 2H, CH_2) 6,01 (m, 1H, CH), 7,38-7,70 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 460,2.

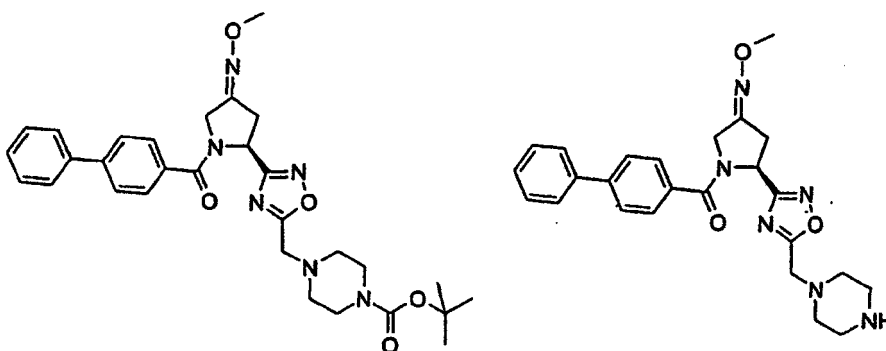
5 Ejemplo 47: 4-(2-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}etil)-1-piperazinacarbocilato de terc-butilo.



10 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido 3-[4-(terc-butoxicarbonil)-1-piperazinil]propanoico, se obtuvo el compuesto del título en 70% de rendimiento (78% de pureza por HPLC).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,38 (s, 9H, CH_3), 2,38 (m, 4H, CH_2), 2,70-2,85 (in, 6H, CH_2), 3,34 (m, 4H, CH_2), 3,84 (s, 3H, NOCH_3), 4,23-4,42 (in, 2H, CH_2), 5,92 (m, 1H, CH), 7,19-7,53 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 575,5.

15 Ejemplo 48: 4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-i,2,4-oxadiazol-5-il}metil)-1-piperazinacarboxilato de terc-butilo: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-piperazinilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima.



20 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido [4-(terc-butoxicarbonil)-1-piperazinil]acético, se obtuvo el compuesto del título, 4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-i,2,4-oxadiazol-5-il}metil)-1-piperazinacarboxilato de terc-butilo, en 75% de rendimiento (88% de pureza por HPLC).

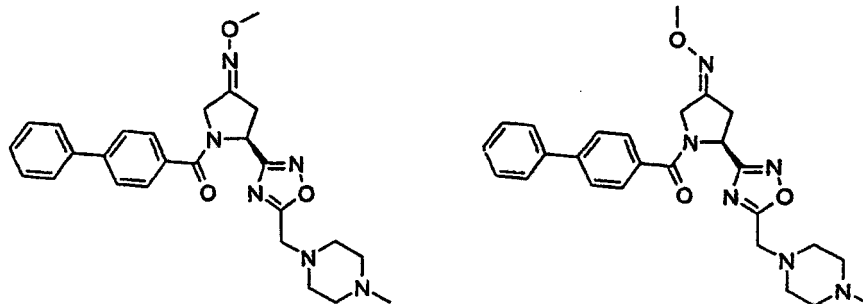
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,38 (s, 9H, CH_3), 2,38 (m, 4H, CH_2), 2,70-2,85 (m, 4H, CH_2), 3,34 (m, 4H, CH_2), 3,84 (s, 3H, NOCH_3), 4,23-4,42 (m, 2H, CH_2), 5,92 (m, 1H, CH), 7,19-7,53 (m, 9H, H arom.); MS(ESI^+): 561,5.

4-({3-[(2S,4EZ)-14[1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)-1-

5 piperazinacarboxilato de terc-butilo (100 mg, 1,80mmol) se trató con una solución de TFA/DCM al 25% a 0°C durante 1 hora. La reacción después se basificó con una solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y la eliminación de disolvente produjo un residuo, que se purificó por cromatografía flash utilizando diclorometano/metanol como eluente para dar el producto deseado, (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-piperazinilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima, como una mezcla de Isómeros E-/Z en un 85% de rendimiento (94,3% de pureza por HPLC).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,50 (m, 4H, CH₂), 2,85-2,87 (m, 4H, CH₂), 3,04-3,19 (m, 2H, CH₂), 3,76 (s, 5H, CH₂, NOCH₃), 4,27-4,42 (m, 2H, CH₂), 5,94 (m, 1H, CH), 7,20-7,54 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 461,2.

10 Ejemplo 49: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima; ((3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(4-metil-1-piperazinil) metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima.

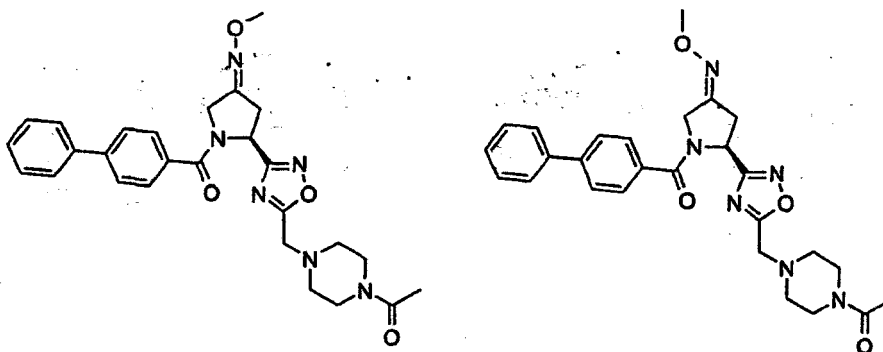


15 Una solución que contenía 1 equivalente de (3EZ,SS)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-piperazinilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima (Ejemplo 48), disuelta en DCM seco a 0°C en presencia de 1,5 equivalente de trietil amina, se hizo reaccionar con 1 equivalente de yoduro de metilo. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se hidrolizó y después se basificó con solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. La fase orgánica después se secó con sulfato de magnesio, y se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash utilizando diclorometano/metanol como eluente para dar el producto esperado, (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima, como una mezcla de Isómeros E-/Z, en 50% de rendimiento (99,9% de pureza por HPLC). El isómero Z puro pudo separarse por cromatografía flash, y se obtuvo en 31% de rendimiento (98,9% de pureza por HPLC).

25 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,32 (s, 3H, CH₃), 2,50-3,20 (m, 10H, CH₂), 3,78-3,92 (m, 5H, CH₂; NOCH₃), 4,27-4,45 (m, 2H, CH₂); 5,95 (m, 1H, CH), 7,32-7,57 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 475,2.

(3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,32 (s, 3H, CH₃), 2,50-3,20 (m, 10H, CH₂), 3,78-3,92 (m, 5H, CH₂; NOCH₃), 4,27-4,45 (m, 2H, CH₂), 5,95 (m, 1H, CH), 7,32-7,57 (m, 9H, H arom.); MS(ESI⁺): 475,2.

30 Ejemplo 50: (3EZ,5S)-5-[5-(4-acetil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima; (3Z,5S)-5-[5-(4-acetil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima.



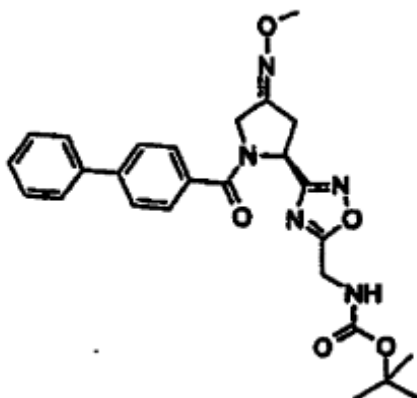
35 A una solución que contenía 1 equivalente de (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-piperazinilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima (Ejemplo 48) en DCM seco a 0°C se añadieron 1,5 equivalente de trietil

- amina y 1 equivalente de cloruro de acetilo. La mezcla de la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y después se hidrolizó con hielo. La reacción después se basificó con una solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y la eliminación de disolvente produjo un residuo que se purificó por cromatografía flash para dar el producto esperado, (3EZ,5S)-5-[5[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima, como una mezcla de isómero E-Z en 70% de rendimiento (94,4% de pureza por HPLC). El isómero Z puro pudo separarse por cromatografía flash utilizando ciclohexanoetilacetato (1/1) como eluente, y se obtuvo en 40% de rendimiento (98,0% de pureza por HPLC).

10 (3EZ,5S)-5-[5[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,09 (aa, 3H, CH_3), 2,65 (s, 4H, CH_2), 2,90-3,20 (m, 2H, CH), 3,54 (m, 2H, CH_2), 3,71(m, 2H, CH_2), 3,85-3,92 (m, 5H, CH_2 ; NOCH_3), 4,36-4,50 (m, 2H, CH_2), 6,02 (m, 1H, CH), 7,40-7,75 (m, 9H, H arom); MS(ESI^+): 503,2.

15 (3Z,5S)-5-[5[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 2,09 (m, 3H, CH_3), 2,65 (s, 4H, CH_2), 2,90-3,20 (m, 2H, CH_2), 3,54 (m, 2H, CH_2), 3,71 (m, 2H, CH_2), 3,85-3,92 (m, 5H, CH_2 ; NOCH_3), 4,36-4,50 (m, 2H, CH_2), 6,02 (m, 1H, CH), 7,40-7,75 (m, 9H, H arom); MS(ESI^+): 503,2.

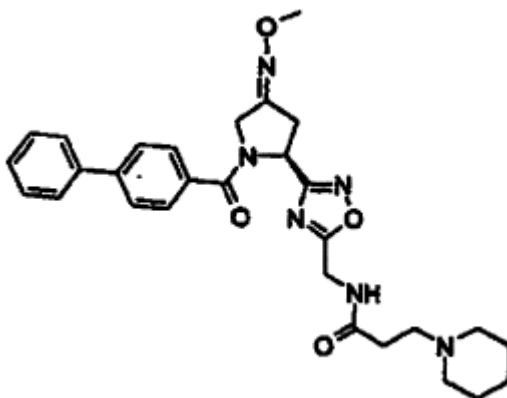
Ejemplo 51: 4-[(2S,4EZ)-2-(5-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil))-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1-1'-bifenilo



- 20 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido [(terc-butoxicarbonil)amino]acético, se obtuvo el compuesto del título en 80% de rendimiento (78,2% de pureza por HPLC).

^1H RMN (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.

- 25 Ejemplo 52: N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il})metil)-3-(1-piperidinil)propanamida

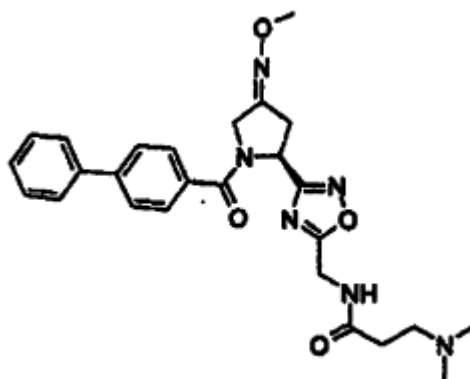


4-[(2S,4EZ)-2-(5-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil))-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenil

(Ejemplo 50) se trató con una solución de TFA/DCM al 25% a 0°C. La reacción se monitoreó por LC/MS y se interrumpió después de la finalización. La reacción después se basificó con solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La eliminación de disolvente produjo un producto crudo, que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. El residuo se disolvió en DCM a temperatura ambiente, se añadieron DMAP (1,1 equivalente) y ácido 3-(1-piperidinil)propanoico (1 equivalente). La mezcla de la reacción después se enfrió hasta 0°C y se añadió EDC (1,1 equivalente) en porciones. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, se permitió que la mezcla de la reacción se caliente hasta temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por TLC y LC/MS. Habitualmente después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se hidrolizó, se lavó con solución de carbonato de sodio (10%), se secó sobre MgSO₄, y se evaporó al vacío para dar un producto crudo. La cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 60% EtOAc en hexano, dio el compuesto del título como una mezcla de isómeros E y Z en 50% de rendimiento (87,4% de pureza por HPLC).

MS(ESI⁺): 531,5; MS(ESI⁻): 529,2.

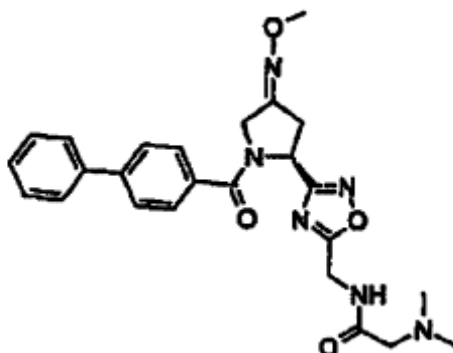
Ejemplo 53: N-([3-[2S,4EZ]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(dimetilamino)propanamida.



4-[[[2S,4EZ]-2-(5-[[[terc-butoxicarbonil]amino]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenil (Ejemplo 50) se trató con una solución de TFA/DCM al 25% a 0°C. La reacción se monitoreó por LC/MS y se interrumpió después de la finalización. La reacción después se basificó con solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La eliminación de disolvente produjo un producto crudo, que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. El residuo se disolvió en DCM a temperatura ambiente, se añadieron DMAP (1,1 equivalente) y N,N-dimetil-P-a1anina (1 equivalente). La mezcla de la reacción después se enfrió hasta 0°C y se añadió EDC (1,1 equivalente) en porciones. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, la mezcla de la reacción se permitió que se caliente hasta temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por TLC y LC/MS. Habitualmente después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se hidrolizó, se lavó con solución de carbonato de sodio (10%), se secó sobre MgSO₄, y se evaporó al vacío para dar un producto crudo. La cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyendo con 60% EtOAc en hexano, dio el compuesto del título como una mezcla de isómeros E y Z en 52% de rendimiento (82% de pureza por HPLC).

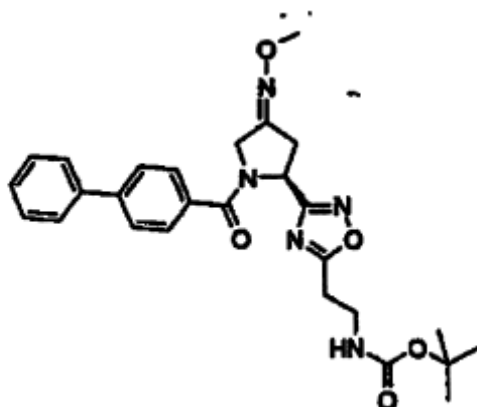
MS(ESI⁺): 491,2.

Ejemplo 54: N-([3-[2S,4EZ]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2-(dimetilamino)acetamida.

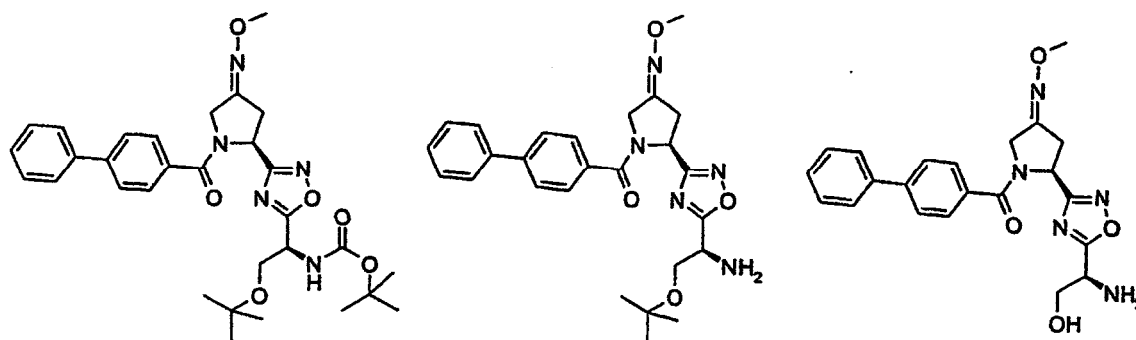


- 4-[[[(2S,4EZ)-2-(5-[[[(tert-butoxycarbonyl)amino]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenil (Ejemplo 50) se trató con una solución de TFA/DCM al 25% a 0°C. La reacción se monitoreó por LC/MS y se interrumpió después de la finalización. La reacción después se basificó con solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La eliminación de disolvente produjo un producto crudo, que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. El residuo se disolvió en DCM a temperatura ambiente, se añadieron DMAP (1,1 equivalente) y ácido (dimetilamino)acético (1 equivalente). La mezcla de la reacción después se enfrió hasta 0°C y se añadió EDC (1,1 equivalente) en porciones. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, se permitió que la mezcla de la reacción se caliente hasta temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por TLC y LC/MS. Habitualmente después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se hidrolizó, se lavó con solución de carbonato de sodio (10%), se secó sobre MgSO₄, y se evaporó al vacío para dar un producto crudo. La cromatografía flash obre gel de sílice, eluyendo con 60% EtOAc en hexano, dio el compuesto del título como una mezcla de Isómeros E y Z en 45% de rendimiento (88,1% de pureza por HPLC).
- MS(ESI⁺): 477,25; MS(ESI⁻): 475,15.

Ejemplo 55: 4-[[[(2S,4EZ)-2-(5-[[[(tert-butoxycarbonyl)amino]etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenil.



- 20 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2 pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y N-(tert-butoxycarbonyl)-A-alanina, se obtuvo este compuesto en 75% de rendimiento (91,9% de pureza por HPLC).
- ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,36 (s, 9H, C H₃), 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 Ejemplo 56: 4-[[[(2S,4EZ)-2-(5-[[[(1S)-2-terc-butoxi-1-[[[(tert-butoxycarbonyl)amino]etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-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-ilcarbonil]-3-pirrolidinona O-metiloxima; (3E Z,5S)-5-[[[(1S)-1-amino-2-hidroxietil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-[[1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil]-3-pirrolidinona O-metiloxima



5 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15., comenzando a partir de (2S,4E)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido (2S)-3-terc-butoxi-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoico, el compuesto del título, 4-[[[(2S,4E)-2-(5-[(1S)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenil], se obtuvo en 44% de rendimiento (89,4% de pureza por HPLC).

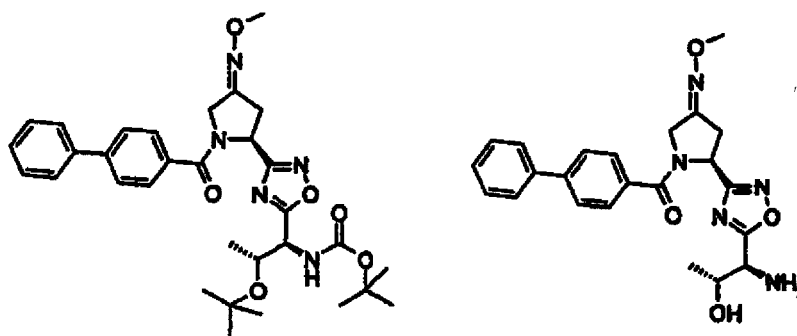
MS(ESI⁺): 578,5.

10 4-[[[(2S,4E)-2-(5-[(1S)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenil] (100 mg, 1,80mmol) se trató con una solución de TFA/DCM al 25% a 0°C durante 1 hora. La reacción después se basificó con una solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y la eliminación de disolvente produjo dos productos, que se separaron y se purificaron por cromatografía flash para dar el producto deseado como mezclas de Isómeros E-Z, (3E,5S)-5-{5-[(1S)-1-amino-2-terc-butoxi-1-[(1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima en 20% de rendimiento (80,8% de pureza por HPLC), y (3E,5S)-5-{5-[(1S)-1-amino-2-hidroxi-1-[(1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima en 30% de rendimiento (98,1% de pureza por HPLC).

(3E,5S)-5-{5-[(1S)-1-amino-2-terc-butoxi-1-[(1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 1,07 (s, 9H, CH₃), 1,96 (m, 2H, NH₂), 2,83-3,18 (m, 2H, CH₂), 3,64-3,78 (m, 5H, CH₂, NOCH₃), 4,23-4,43 (m, 2H, CH₂), 5,96 (m, 1H, CH), 7,30-7,56 (m, 9H, H arom); MS(ESI⁺): 478,0.

20 (3E,5S)-5-{5-[(1S)-1-amino-2-hidroxi-1-[(1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 2,90-3,15 (m, 2H, CH₂), 3,86 (s, 3H, NOCH₃), 4,05-4,42 (m, 4H, CH₂), 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.

25 Ejemplo 57: 4-[[[(2S,4E)-2-(5-[(1S,2R)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxicarbonil) amino] propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)]4(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenil]; (3E,5S)-5-{5-[(1S,2R)-1-amino-2-hidroxi-1-[(1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima



30 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 15, comenzando a partir de (2S,4E)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8) y ácido (2S,3R)-3-terc-butoxi-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]butanoico, el compuesto del título, 4-[[[(2S,4E)-2-(5-[(1S,2R)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)]4(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenil], se obtuvo en 48% de rendimiento (85,9% de pureza por HPLC).

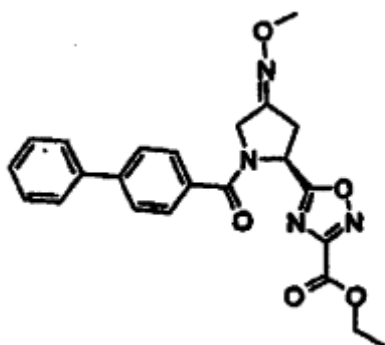
MS(ESI⁺): 592,7

4-[[[(2S,4E)-2-(5-[(1S,2R)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)]

(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil)-1,1'-bifenil (100 mg, 1,80mmol) se trató con una solución de TFA/DCM al 25% a 0°C durante 1 hora. La reacción después se basificó con una solución de carbonato de sodio (10%) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y la eliminación de disolvente produjo un residuo, que se purificó por cromatografía flash utilizando diclorometano/metanol como eluente para dar el producto deseado, (3EZ,5S)-5-{5-((1S,2R)-1-amino-2-hidroxiopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima, como una mezcla de isómeros E-Z en 30% de rendimiento (90,3% de pureza por HPLC).

¹H RMN. (300 MHz, CDCl₃): 1,24-1,35 (m, 4H, CH₃, C3), 2,94-3,25 (m, 2H, CH₂), 3,83 (a, 3H, NOCH₃), 4,22-4,50 (m, 3H, CH, CH=), 6,01 (m, 1H, CH), 7,3e-7,0 (m, 9H, H arom); MS(ESI⁺): 436,3.

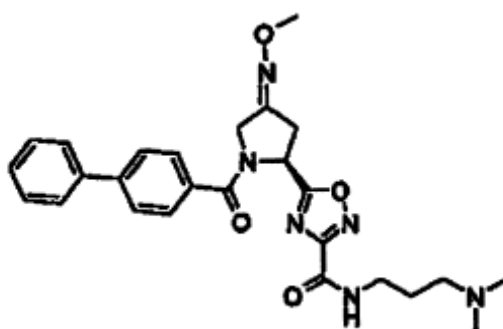
10 Ejemplo 58: 5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo.



15 Siguiendo los procedimientos generales según lo detallado en el Ejemplo 1 (Procedimiento B), comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), amino(hidroxiimino)etanoato de etilo (Intermediario 7) y ácido (1,1'-bifenil)-4-carboxílico, se aisló el compuesto del título, después de la cromatografía flash, como una mezcla de isómeros E-Z como un aceite en 35% de rendimiento (96,1 % de pureza por HPLC).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 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(ES1): 435,3.

20 Ejemplo 59: 5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(etoxiimino)pirrolidinil]-N-[3-(dimetilamino)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboximida



25 5-(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(,etoxiimino)pirrolidinil]1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (187mg, 0,43mmol, Ejemplo 57) se disolvió en THF:agua 3:1 (10ml) y se agitó. Se añadió LiOH (20mg, 0,47mmol, 1,1 equivalente) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se eliminó THF al vacío, el residuo se diluyó en agua y la solución se acidificó con HCl 6N (2 gotas, pH 5). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x10ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó al vacío para dar el derivado ácido (165mg, 94%) como un aceite amarillo. Este intermediario crudo (102mg, 0,25mmol) se disolvió en DCM (5ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió EDC.HCl (53mg, 0,28mmol, 1,1 equivalente) en una porción y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió N',N'-dimetil-1,3-propanodiamina (35mg, 0,28mmol, 1,1 equivalente) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla después se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (2x5ml). La separación no fue buena debido a la solubilidad parcial del compuesto en agua. El disolvente orgánico se eliminó al vacío y el residuo se purificó por LC semipreparativa para dar el compuesto del título in 56% de rendimiento (93%

de pureza por HPLC).

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

5 Ejemplo 60: procedimiento general para la síntesis en fase sólida de derivado de oxadiazol de pirrolidina de fórmula general I, siendo B un sustituyente de fórmula Ila (véase el Esquema 13)

a) Etapa de carga

10 Una solución de ácido (2S,4E2)-1{terc-butoxicarbonil}-4-{metoxiimino}2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2, 26g, 100mmol) en DCM seco (150ml) se añadió a la resina oxima Kaiser (34,97g, 50mmol) que se suspendió en DCM seco (200ml). Después se añadió Diisopropilcarbodiimida (7,83ml, 50mmol) a la suspensión y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La resina después se filtró en la bomba y se lavó secuencialmente con DMF, DCM y finalmente dietil éter antes del secado a 40°C al vacío.

b) Etapa de N-desprotección

15 La resina obtenida en la etapa de carga se agitó con una solución de ácido trifluoroacético al 20% en diclorometano (200ml) durante 30 minutos previo a la filtración en la bomba y lavando secuencialmente con alícuotas de DMF, DCM y finalmente dietil éter antes del secado a temperatura ambiente al vacío.

c) Etapa de N- recubrimiento

20 La resina de la etapa previa se transfirió a una placa de filtrado de 96 pocillos (aproximadamente 50mg de resina seca/pocillo) y cada pocillo se trató con un agente derivatizante N-reactivo, por ejemplo con las siguientes soluciones:

a) un cloruro ácido (0,165mmol) y diisopropiletilamina (0,165mmol) en diclorometano seco (1ml), durante toda la noche

b) Un ácido (0,165mmol) y DIC (0,165mmol) en, dependiendo de la solubilidad del ácido carboxílico, diclorometano seco o NMP (1 ml) durante toda la noche.

25 c) un isocianato (0,165mmol) en THF seco (1ml), durante toda la noche

d) un cloruro de sulfonilo (0,165mmol) y diisopropiletilamina (0,165mmol) en NMP (1ml), durante toda la noche

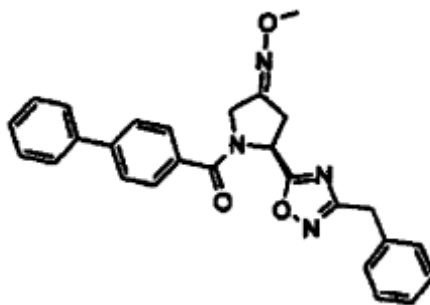
e) un bromuro de bencilo (alquilo) (0,165mmol) y diisopropiletilamina (0,165mmol) en NMP (1ml), durante toda la noche.

30 La placa después se selló y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Las resinas después se filtraron, lavando la resina secuencialmente con alícuotas de DMF, DCM y finalmente dietil éter antes del secado a temperatura ambiente al vacío.

d) Etapa de escisión

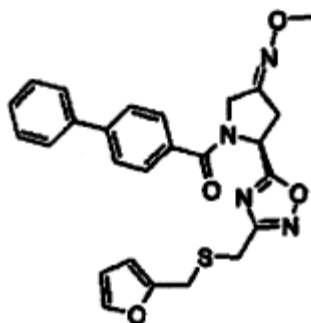
35 Se añadió el componente de amidoxima (por ejemplo, Intermediarios 7, 0,27mmol) a suspensiones de los lotes de resina oxima con funcionalidad de la etapa previa (50mg, 0,05mmol) en DCM (0,5-1ml), las placas se sellaron y se agitaron durante todo el período de tiempo del fin de semana (66 horas) a temperatura ambiente. Después de la filtración, el disolvente resultante se evaporó al vacío. Se añadió piridina (0,5-1ml) al residuo y la solución se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se evaporó al vacío y los residuos se disolvieron nuevamente en DCM (0,5-1ml). Después de un lavado con 2 x 0,5-1ml HCl acuoso 1M, las soluciones se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para dar los productos crudos, que se analizaron por HPLC y espectroscopia en masa. En los casos en que estaba presente un grupo protector N-Boc en el sustituyente de oxadiazol (por ejemplo Ejemplos 40, 46-48), se añadió una solución de TFA al 25% en DCM (3ml) al compuesto crudo (típicamente 0,15mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 40min. El disolvente después se eliminó al vacío para dar los productos N-desprotegidos.

45 Ejemplo 61: (3EZ,5S)-5-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima.



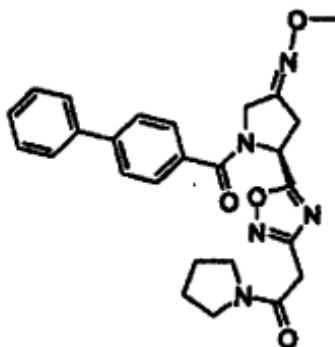
Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y N'-hidroxi-2-feniletanimidamida, se obtuvo el compuesto del título en 86% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 453,2.

- 5 Ejemplo 62: (3EZ,5S)-5-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-[[2-(2-furilmetil)sulfanil]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)3-pirrolidinona O-metiloxima



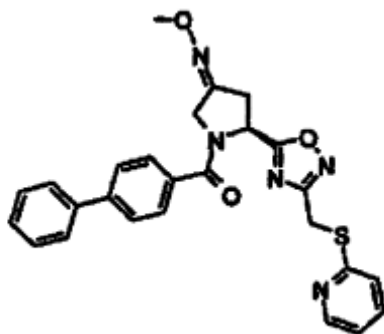
- 10 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y 2-[[2-(2-furilmetil)sulfonil]N'-hidroxietanimidamida se obtuvo el compuesto del título en 53% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 489,6.

- Ejemplo 63: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-[[2-(2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]1,2,4-oxadiazol-5-il)3-pirrolidinona O-metiloxima



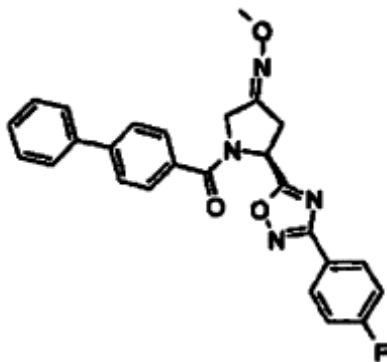
- 15 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y (1Z)-N'-hidroxi-3-oxo-3-(1-pirrolidinil)propanimidamida, se obtuvo el compuesto del título en 89% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 474,2.

- 20 Ejemplo 64: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-[[2-(2-piridinil)sulfanil]metil]1,2,4-oxadiazol-5-il)3-pirrolidinona O-metiloxima



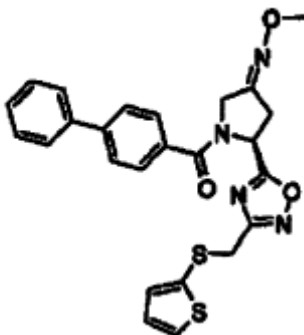
5 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y N'-hidroxi-2-(2-iridinilsulfanil)etanimidamida, se obtuvo el compuesto del título en 66% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z: 486,2.

Ejemplo 65: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-((2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)3-pirrolidinona O-metiloxima



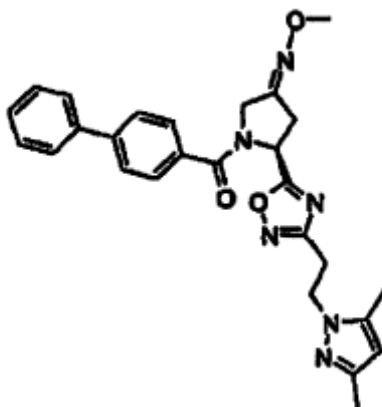
10 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y 4-fluoro-N'-hidroxibencenocarboximida, se obtuvo el compuesto del título en 79% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 457,2.

Ejemplo 66: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-((2-tienilsulfanil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)3-pirrolidinona O-metiloxima



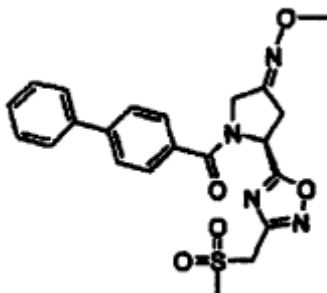
15 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y N-hidroxi-2-(2-tienilsulfanil)etanimidamida, se obtuvo el compuesto del título en 81% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 491,4.

20 Ejemplo 67: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)3-pirrolidinona O-metiloxima



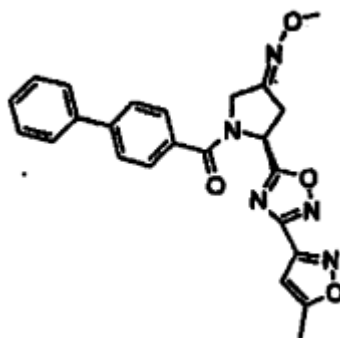
5 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N'-hidroxipropanimidamida, se obtuvo el compuesto del título en 79% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 485,3.

Ejemplo 68: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(metilsulfonil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}3-pirrolidinona O-metiloxima



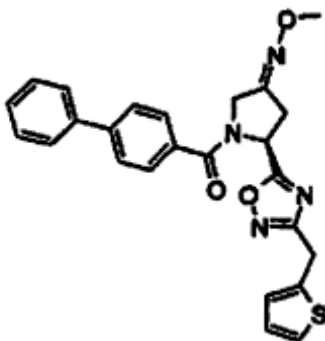
10 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y N'-hidroxi-2-(metilsulfonil)etanimidamida, se obtuvo el compuesto del título en 87% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 455,2.

Ejemplo 69: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(metil-3-isoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]3-pirrolidinona O-metiloxima



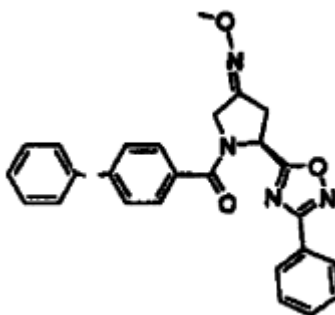
15 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y N-hidroxi-5-metil-3-isoxazol-carboximidamida, se obtuvo el compuesto del título en 78% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 444,2.

Ejemplo 70: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-2-tienilmetil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)3-pirrolidinona O-metiloxima



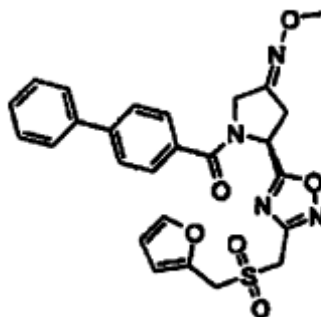
5 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y N-hidroxi-2-(2-tienil)etanimidamida, se obtuvo el compuesto del título en 85% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 459,2.

Ejemplo 71: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)3-pirrolidinona O-metiloxima



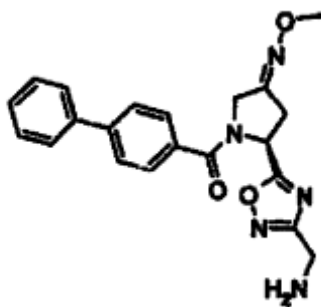
10 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y N'-hidroxibencenocarboximidaamida, se obtuvo el compuesto del título en 82% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 439,2.

Ejemplo 72: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-[(2-furilmetil)sulfonil]-metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)3-pirrolidinona O-metiloxima.



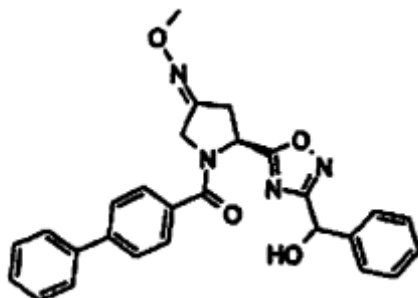
15 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y 2-[(2-furilmetil)sulfonil]-N'-hidroxi-etanimidamida, se obtuvo el compuesto del título en 88% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 521,4.

20 Ejemplo 73: (3EZ,5S)-5-[3-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima



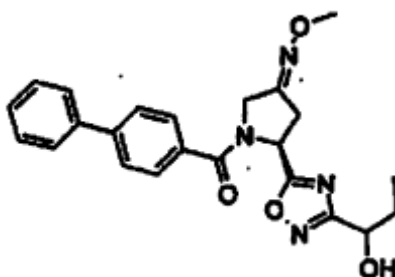
5 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y (2Z)-2-amino-2-(hidroxiimino)etilcarbamato de terc-butilo (un Intermediario 7), se obtuvo el compuesto del título en 85% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 392,0.

Ejemplo 74: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(R)-hidroxifenil]-metil}-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



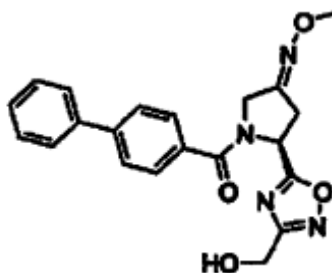
10 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y (2RS)-N',2-dihidroxi-2-feniletanimidamida (un Intermediario 7), se obtuvo el compuesto del título en 75% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 469,3.

Ejemplo 75: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(1RS)-1-hidroxiopropil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



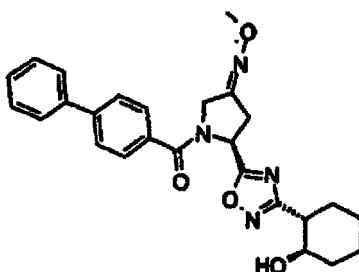
15 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y (2RS)-N,2-dihidroxi-2-butanimidamida (un Intermediario 7), se obtuvo el compuesto del título en 79% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 421,2.

20 Ejemplo 76: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima



5 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y N',2-dihidroxietanimidamida (un Intermediario 7), se obtuvo el compuesto del título en 85% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 393,0.

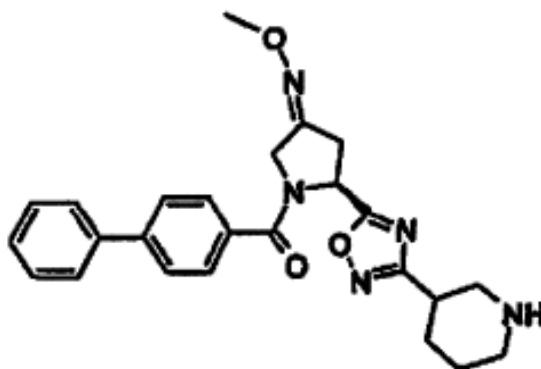
Ejemplo 77: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-yl)-5-(3-((1S,2R)-2-hydroxycyclohexyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-pyrrolidinone O-methylxime



10 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y (1S,2R)-N',2-dihidroxyciclohexano-carboximidamida (un Intermediario 7), se obtuvo el compuesto del título en 85% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 461,2.

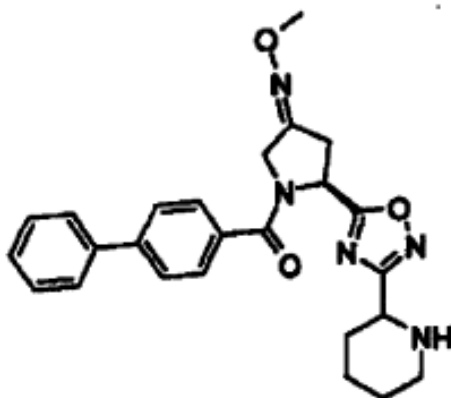
Ejemplo 78: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-yl)-5-(3-((3RS)-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-pyrrolidinone O-methylxime

15



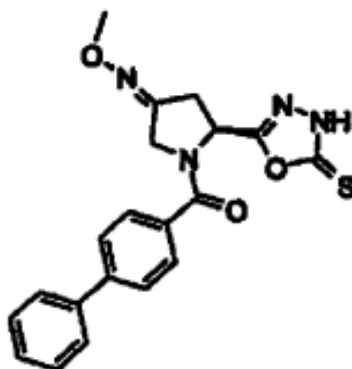
20 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y (3RS)-3-[amino(hidroxiimino)metil]-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (un Intermediario 7), se obtuvo el compuesto del título en 77% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z = 446,2.

Ejemplo 79: (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-yl)-5-(3-((2RS)-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-pyrrolidinone O-methylxime



5 Siguiendo el procedimiento general según lo detallado en el Ejemplo 59, comenzando a partir de ácido (2S,4EZ)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(metoxiimino)-2-pirrolidina-carboxílico (Intermediario 2), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo, y (2RS)-2-[amino(hidroxiimino)metil]-1-piperidincarbonilato de terc-butilo (un Intermediario 7), se obtuvo el compuesto del título en 78% de pureza por HPLC. MS(ESI⁺): m/z 446,2.

Ejemplo 80: Procedimiento general para la síntesis en fase de solución de derivados de oxadiazol pirrolidina de fórmula general I, siendo B un sustituyente de fórmula III, X=S (esquemas 9,11); (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima



10 A una solución de (2S,4EZ)-2-(hidrazinacarbonil)-4-(metoxiimino)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo (Intermediario 9, 2,86mmoles; 780mg) en etanol (25ml) a 0°C se añadió disulfuro de carbono (6,86mmoles; 522mg) y hidróxido de potasio (3mmoles; 168mg). La mezcla se sometió a reflujo durante 7 horas. El disolvente se evaporó y el residuo disolvió nuevamente en EtOAc y se lavó con NH₄Cl saturado y NaHCO₃ al 10% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el intermediario N-protegido deseado, (2S,4EZ) 4-(metoxiimino)-2-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo, como un aceite amarillento (200mg, 23%).

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

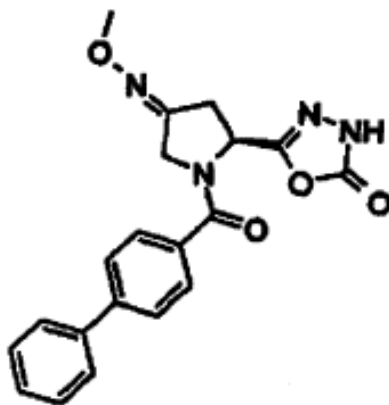
20 El intermediario N-protegido de la etapa previa, (2S,4EZ)-4-(metoxiimino)-2-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo (0,64 mmoles; 200mg), se disolvió en DCM seco (25ml) a 0°C y se hizo burbujear gas HCl en la solución durante 20 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió nuevamente en DCM y se evaporó. El residuo se disolvió nuevamente en DCM seco (20ml) y se añadió trietilamina (5,12mmoles; 518mg), seguido por la lenta adición del agente de N-recubrimiento, por ejemplo de cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo (0,64mmoles; 139mg), previamente disuelto en DCM a 0°C; la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla después se añadió 200mg de Pol-trisamina (3,45mmol/g) para barrer el cloruro de acilo y la reacción se agitó durante 5 horas adicionales, después se filtró y el filtrado se lavó con NH₄Cl saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El producto crudo se purificó por FC utilizando un gradiente lineal 40:60 (EtOAc:Ciclohexano) hasta 90:10 (EtOAc:MeOH) en el flash master durante 37minutos, para producir el compuesto del título, (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima (40mg, 16%).

30

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 2,8-3,2 (m, 2H, CH_2), 3,9 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4,2-4,5 (m, 2H, CH_2), 5,95 (m, 1H, CH-N), 7,3-7,7 (m, 9H, Ar). $\text{MS}(\text{APCI}^+)$: 395,0; $\text{MS}(\text{APCI}^-)$: 393,0.

Ejemplo 81: Procedimiento general para la síntesis en fase de solución de derivados de oxadiazol pirrolidina de fórmula general I, siendo B= III, X=O (Esquemas 9,11); 5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

5



A una solución en agitación de (2S,4EZ)-2-(hidrazinocarbonil)-4-(metoxiimino)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo (intermediario 9, 1,84mmoles; 500mg) y trietilamina (2,76mmoles; 279mg) en THF (25ml) a 0°C se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (2,76mmoles; 448mg). La agitación se continuó durante 5 horas. Se añadió otra porción de trietilamina y 1,1'-carbonildiimidazol y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NH_4Cl aturado, y NaHCO_3 al 10% y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad para dar el intermediario N-protegido deseado, (2S,4E)-4-(metoxiimino)-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo, como una espuma blanca (460mg, 84%).

10

15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 1,46 (s, 9H, CH_3), 2,8-3,25 (m, 2H, CH_2), 3,88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4,05-4,35 (m, 2H, CH_2), 5,06 (m, 1H, CH-N). $\text{MS}(\text{APCI}^+)$: 297,0.

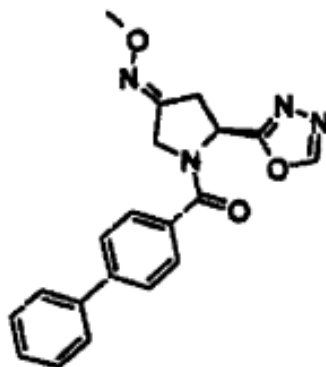
El intermediario N-protegido de la etapa previa, (2S,4E)-4-(metoxiimino)-2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo se sometió a condiciones idénticas para la N-desprotección y posterior N-acilación, tal como se describe en el Ejemplo 49, produciendo, después de la purificación por cromatografía flash, el compuesto del título, 5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (130mg, 26%).

20

$^1\text{H RMN}$ (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.

Ejemplo 82: Procedimiento general para la síntesis en fase de solución de derivados de oxadiazol pirrolidina de fórmula general I, siendo B un sustituyente de fórmula IV, X= enlace, $\text{R}^2=\text{H}$ (Esquemas 9,11); (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3 pirrolidinona O-metiloxima

25



A una solución de (2S,4EZ)-2-(hidrazinocarbonil)-4-(metoxiimino)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo (Intermediario 9, 2,86mmoles; 780mg) en TMOF (8ml) se añadieron 3 gotas de ácido acético, y la mezcla de la reacción se calentó

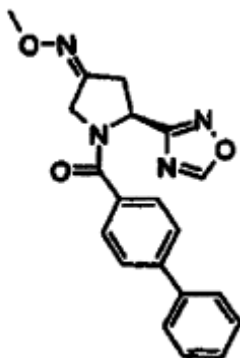
hasta 80°C durante 4 horas, después a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad para dar una espuma amarillenta (610mg). El residuo se disolvió nuevamente en tolueno y se añadió P2O5. La mezcla de la reacción se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas, después de cuyo tiempo el disolvente se evaporó. Al residuo se añadió agua, y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NHCl saturado y salmuera para dar el intermediario N-protégido deseado, (2S,4E)-4-(metoxiimina)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo, como un aceite amarillo (330mg, 63%). El análisis por ¹H RMN reveló que el producto estaba presente en >90% de pureza. El compuesto se consideró lo suficientemente puro para ser utilizado para las etapas posteriores sin purificación adicional (solamente 2 manchas en TLC, revelación Pancaldi, correspondientes a los isómeros E y Z, R_f = 0,35 y 0,47, eluyendo con EtOAc:Hexano 1:1).

10 ¹H-RMN (CDCl₃): 1,46 (broad in, 9H, CH₃), 2,8-3,3 (m, 2H, CA₂), 3,89 (s, 3H, CH₃-O), 4,05-4,3 (m, 2H, CH₂), 5,4 (m, 1H, CH N). MS(APCI+): 283,0.

15 El intermediario N-protégido de la etapa previa, (2S,4E)-4-(metoxiimino)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de terc-butilo se sometió a condiciones idénticas para la N-desprotección y posterior N-acilación, tal como se describe en el Ejemplo 49, produciendo, después de la purificación por cromatografía flash, el compuesto del título, (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(1,3,4-oxadiazol 2-il)-3 pirrolidinona O-metiloxima (80mg, 10%).

¹H-RMN (CDCl₃): 2,8,3,2 (m, 2H, CH₂), 3,65 (s, 3H, CH₃-O), 4,2-4,45 (m, 2H, CH₂), 5,95 (m, 1H, CH-N), 7,3-7,6 (m, 9H, Ar), 8,2 (s, 1H, CH hetero). MS(APCI+): 363,4:

20 Ejemplo 83: Procedimiento general para la síntesis en fase de solución de derivados de oxadiazol pirrolidina de fórmula general I, siendo B un sustituyente de fórmula IIb, R¹ = H,; (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-3 pirrolidinona O-metiloxima



25 A una suspensión de (2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-N'-hidroxi-4-(metoxiimino)-2-pirrolidinacarboximidamida (Intermediario 8, 170mg, 0,48mmol) en TMOF (20ml), se añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenoulfónico y la mezcla de la reacción se calentó hasta reflujo durante 16 horas. Después se evaporó TMOF al vacío y el residuo disuelto en DCM (15ml). Este se lavó con NaHCO₃ (acuoso) (2x15ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15% en hexanos dio el producto deseado, (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-3 pirrolidinona O-metiloxima (59mg).

30 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,9 (m, 3H), 4,34,6 (m, 2H), 6,1 (m, 1H), 7,3-7,7 (m, 9H), 8,7 (s, 1H). MS(APCI⁺): 363,2.

Ejemplo 84: Preparación de una formulación farmacéutica

Formulación 1- Comprimidos

35 Un compuesto de oxadiazol pirrolidina de fórmula I se mezcla como un polvo seco con un ligante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Una menor cantidad de estearato de magnesio se añade como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto de oxadiazol pirrolidina activo por comprimido) en una prensa de comprimido.

Formulación 2 - Cápsulas

40 Un compuesto de oxadiazol pirrolidina de fórmula I se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso aproximada de 1:1. La mezcla se vierte en cápsulas de 250 mg (125 mg del compuesto de oxadiazol pirrolidina activo por cápsula).

Formulación 3 -Líquido

5 Se mezclan un compuesto de oxadiazol pirrolidina de fórmula I, sacarosa y goma de xantano, se pasan a través de un tamiz estadounidense de malla Núm. 10, y después se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89) en agua. Se diluyen benzoato de sodio, saborizante, y color se diluyen con agua y se añaden con agitación. Después se añade suficiente agua.

Formulación 4 - Comprimidos

10 Un compuesto de oxadiazol pirrolidina de fórmula I se mezcla como un polvo fino con un ligante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg del compuesto activo de oxadiazol pirrolidina) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5 - Inyección

Un compuesto de oxadiazol pirrolidina de fórmula I se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril tamponada para proporcionar una concentración satisfactoria.

Ejemplo 85 : Ensayos biológicos

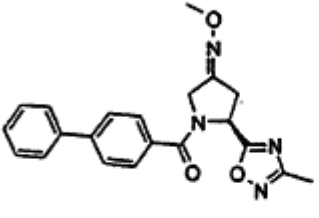
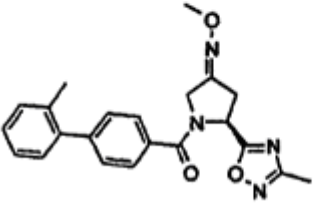
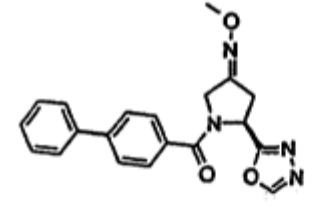
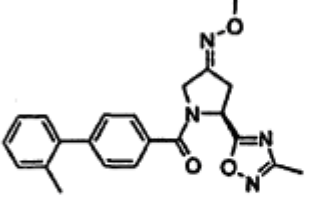
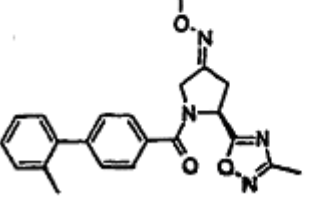
15 Los compuestos en conformidad con fórmula I pueden someterse a los siguientes ensayos

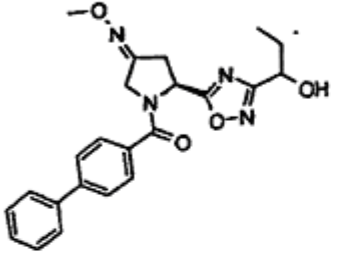
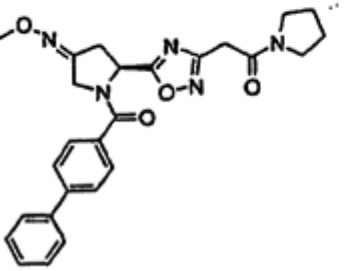
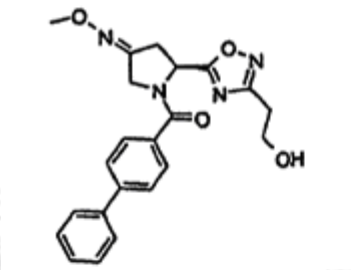
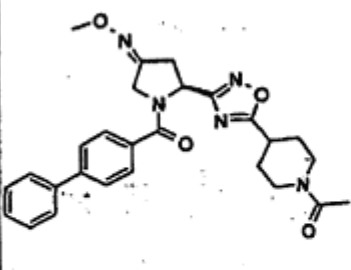
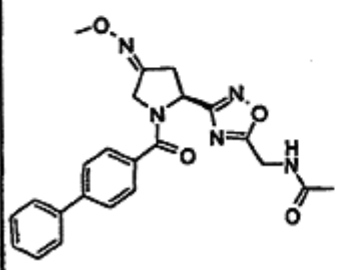
a) ensayo de unión por competencia in vitro con Ensayo de Proximidad de Centelleo (Pharmaceutical Manufacturing International, 1992, páginas 49-53 por Cook, N.D. et al)

20 Este ensayo permite determinar la afinidad de los compuestos de ensayo para el receptor OT. Las membranas de células HEK293EBNA que expresan el receptor hOT se resuspendieron en tampón que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM y BSA al 0,1 % (p/v). Las membranas (2-4 µg) se mezclaron con 0,1 mg de aglutinina de germen de trigo (WGA) cuenta SPA (tipo A) y 0,2 nM de la radioetiqueta [²⁵1]-OVTA (OVTA siendo Ornithin Vasoactivo y es un análogo de OT para los experimentos de unión por competencia). El ligante no específico se determinó en presencia de 1 µM Oxitocina. El volumen de ensayo total fue 100 µl. La placa (placa Corning® NBS) se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se contaron en un contador de placa Mibroteta. Los compuestos de ensayos se utilizaron en concentraciones de 30 µM, 10 µM, 1 µM, 300 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM, 10 pM. Los datos de unión por competencia se analizaron utilizando el programa de ajuste de curva, no lineal, iterativo, "Prism".

30 La afinidad de unión al receptor oxitocina de los derivados de pirrolidina reivindicado en la fórmula I se evaluaron utilizando el ensayo biológico in vitro anterior. Los valores representativos de algunos compuestos de los ejemplos se proporcionan en la Tabla 1 más abajo. Los valores se refieren a la afinidad de unión (IC₅₀; µM) de los compuestos de los ejemplos en conformidad con fórmula I al receptor Oxitocina.

Tabla 1:

Estructura	Denominación IUPAC	Afinidad de unión OT-R humano IC₅₀ (μM)
	(3EZ,5S)-1-[(1,1'-bifenil)-4-ilcarbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,088
	(3EZ,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,021
	(3EZ,5S)-1-[(1,1'-bifenil)-4-ilcarbonil]-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,211
	(3E,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,023
	(3Z,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,009

Estructura	Denominación IUPAC	Afinidad de unión OT-R humano IC₅₀ (µM)
	(3EZ,5S)-1-((1,1'-bifenil)-4-ilcarbonil)-5-(3-[(1RS)-1-hidroxipropil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,006
	(3EZ,5S)-1-((1,1'-bifenil)-4-ilcarbonil)-5-(3-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,007
	(3EZ,5S)-1-((1,1'-bifenil)-4-ilcarbonil)-5-(3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,011
	(3EZ,5S)-5-(5-(1-acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-((1,1'-bifenil)-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,002
	N-((3-[(2S,4EZ)-1-((1,1'-bifenil)-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-2-(dimetilamino)acetamida	0,003

En conformidad con una realización preferente, los compuestos muestran afinidades de unión (IC₅₀ (µM)) menores que 0,40 µM, más preferente menores que 0,1 µM.

5 b) Ensayo funcional No. 1: Inhibición de la movilización de Ca²⁺ por FLIPR (Lector de Placa de Imágenes Fluorescentes)

FLIPR es una máquina para la obtención de imágenes por fluorescencia utilizando un láser que es capaz de iluminar

una placa de 96 pocillos y un medio de lectura simultánea de cada pocillo, permitiendo de ese modo las rápidas mediciones en un gran número de muestras.

Ese ensayo intenta mostrar la inhibición de la movilización de calcio mediada por OT / OT-R – siendo necesario provocar contracciones uterinas - utilizando compuestos de ensayo de fórmula (I).

- 5 Preparación de la placas: Las placas FLIPR se pre-recubrieron con PLL (Poli-L-Lisina) 10µg/ml de gelatina al 0,1% para unir las célula de HEK (Riñón embrionario humano) durante 30minuto hasta 2 días a 37 °C. Las células se colocaron en placas de 96 pocillos (60000 células/pocillo).

- 10 Etiquetado con fluo-4: 50µg de fluo-4 (marcador fluorescente) se disolvieron en 200µl de ácido plurónico (20% en DMSO). El fluo-4 disuelto después se diluyó en 10ml de DMEM (Medio Esencial Mínimo de Dubecco-medio F12 sin FCS (suero fetal bovino). El medio se eliminó de las placas, seguido por un lavado con medio DMEM-F12. Ahora, 100µl del medio DMEM-F12 que contenía fluo-4 se añadieron y las células se incubaron durante 1-1,5h (células CHO), y 1,5-2h (células HEK). Las células ahora contienen el marcador fluorescente.

Tampón. NaCl 145mM, KCl5mM, MgCl₂ 1mM, Hepes 10mM, Glucosa 10mM, EGTA (ácido de Etilen-bis oxietilen nitrilo tetraacético). Ajustar hasta pH 7,4.

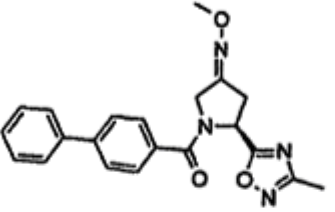
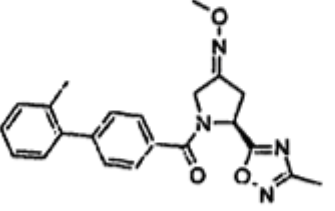
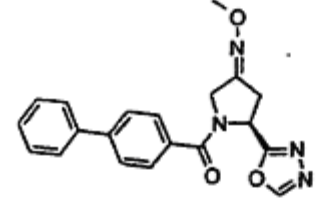
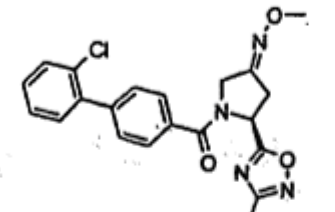
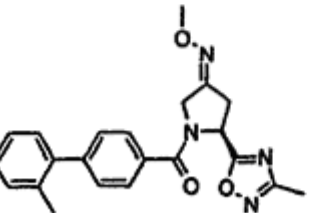
- 15 Desempeño del ensayo: Se preparó un mínimo de 80µl/pocillo de antagonistas (5x) en el tampón anterior (1x) (palcas de 96 pocillos). Los antagonistas se añadieron a las placas de pocillos en diferentes concentraciones (30 µM, 10 µM, 1 µM, 300 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM, 10 pM).

Se añade OT en una concentración de 40 nM.

- 20 El marcador fluorescente que es sensible a la cantidad de Ca²⁺ movilizado dentro de la célula puede cuantificare por la máquina FLIPR.

- 25 Las actividades de los derivados de pirrolidina en conformidad con formula I se evaluaron utilizando el ensayo biológico in vitro descrito más arriba. Los valores representativos para algunos compuestos de los ejemplos se proporcionan en la Tabla 2 más abajo. Lo valores e refieren a la capacidad de los compuestos de los ejemplos en conformidad con la formula I de antagonizar efectivamente la movilización de Ca²⁺ intracelular inducida por oxitocina –mediada por el receptor Oxitocina.

Tabla 2:

Estructura	Denominación IUPAC	Inhibición de movilización de Ca ²⁺ hot-R IC ₅₀ (μM)
	(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,004
	(3EZ,5S)-1-(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,012
	(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,220
	(3EZ,5S)-1-(2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,001
	(3Z,5S)-1-(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	0,004

c) Ensayo funcional No. 2: Inhibición de Síntesis de IP3 (Inositol TriFosfato) en células HEK/EBNA-OTR

Este ensayo intenta mostrar la inhibición de la síntesis de IP3 mediada por OT / OT-R que es necesaria para provocar contracciones uterinas - utilizando los compuestos de ensayo de fórmula (1).

- 5 Estimulación de las células: Las células HEK/EBNA OTR (rata o ser humano) se colocaron en placa de 12 pocillos costar, y se equilibraron durante 15-24 horas con radioetiqueta [³H]-inositol en medio sin complemento de inositol, con 1% FCS (0,5ml/pocillo). Se utilizaron 4 µCi/ml. Después de esto, el medio que contenía la etiqueta se aspiró. Después se añadió DMEM (sin FCS, inositol), Hepes 20mM (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etan-sulfónico), 1mg/ml de BSA que contenía LiCl 10mM (preparado recientemente), durante 10-15min a 37°C. El agonista (es decir oxitocina utilizada en una concentración de 10 nM) y los antagonistas (es decir los compuestos de ensayo de fórmula (I) utilizados en una concentración de 10 µM, 1µM, 300 nM, 100 nM, 10 nM, 1nM, 100 pM, 10 pM, 3 pM) se añadieron durante el tiempo requerido (15-45min), seguido por la aspiración del medio. Debido a la antagonización del receptor OT, el inositol radioetiquetado es fosforilado para producir IP3, la cantidad del IP3 radioetiquetado puede determinarse a través de la consiguiente desarrollo. La reacción e interrumpió con 1ml de solución STOP (es decir ácido perclórico 0,4 M), y e dejó reposar durante 5-10min a temperatura ambiente. Después, se transfirieron 0,8ml en tubos que contenían 0,4ml de solución neutralizante (0,72 M KOH/0,6M KHCO₃), y los tubo e sometieron a vórtex y e mantuvieron en el frío al menos durante 2h.

- 10 Separación de IP's: La muestra se centrifugaron en un centrifugador de tabla superior a 3000-4004 rpm durante 15 minutos. 1ml del sobrenadante e transfirió a nuevos tubos que contenían 2,5ml de H₂O. La resina envasada (0,8ml) se equilibro con 20ml de H₂O, y las muestras enteras se vertieron en las columnas de cromatografía, separando de ese modo la mezcla. Para descartar el inositol libre, se llevaron a cabo dos lavados con 10ml de H₂O.

- 15 Elusión del IP's total: La elusión se logró utilizando 3ml de formato de amonio 1M /ácido fórmico 0,1M. El eluyente se recolectó en tubo de conteo de centelleo, seguido por la adición de 7ml de líquido de centelleo. La cantidad de IP3 se determina por contador de centelleo.

25 d) Modelo In vivo para la inhibición de contracciones uterinas

El ensayo intenta mostrar el efecto biológico de los compuestos ensayado en un modelo in vivo de trabajo de parto antes de término, nacimiento prematuro.

- 30 Las ratas hembra BR Charles River CD(SD) no embarazadas (de 9-10 semanas, 200-250g) se trataron 18 y 24 horas antes del experimento con 250 µg/kg, de dietilstilbestrol i.p. (DES). Para el ensayo, el animal se anestesió mediante uretano (1,75 g/kg, i.p.) y e colocó en una tabla de operación homeotermica. Se aisló la tráquea y se canuló con un tubo de polietileno (PE) apropiado. Una incisión de media línea a nivel hipogastrio se realizó y se expuso una trompa uterina, su extremo cefálico e canuló con un tubo PE240 y, después de llenar la cavidad interna con 0,2 ml de solución fisiológica estéril, se conectó a un sistema de registro/amplificación "Gemini" a través de un transductor de presión P231D Gould Statham, para medir dicha presión. Para la vía intravenosa de administración de los compuestos del ensayo, se aisló una vena yugular y se canuló con un tubo PE60 conectado a una aguja mariposa para permitir la administración por una jeringa de dispensación. En el caso de la administración intraduodenal de los compuesto del ensayo, se aisló el duodeno y en forma similar e canuló a través de una pequeña incisión en su pared. También se aisló una arteria carótida y se canuló con catéter PE60 y e conectó a una jeringa apropiada para la recolección de muestra sanguínea (véase más abajo). Después de un período de estabilización, la misma dosis de oxitocina e inyectó repetidamente pro vía intravenosa en intervalos de 30 minutos. Cuando se obtuvieron respuesta contráctiles comparables del útero a la dosis seleccionada de oxitocina, el compuesto del ensayo se administró en una concentración de 0,3; 1; 3; 10 mg/kg (5 ml/kg de infusión; intravenosa) y 30 mg/kg (7,5 ml/kg de infusión; intravenosa), así como concentraciones de 3 y 10 mg/kg (5 ml/kg; per os.), 30 mg/kg (7,5 mg/kg; per os) y también 60 mg/kg (10 ml/kg; per os.). Después e realizaron otras inyecciones de la misma dosis de oxitocina durante un tiempo apropiado después del tratamiento para evaluar lo efectos inhibitorios de los compuestos en estudio. La respuesta contráctil del útero a la oxitocina e cuantificó midiendo la presión intrauterina y el número de contracciones.

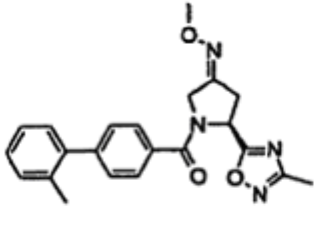
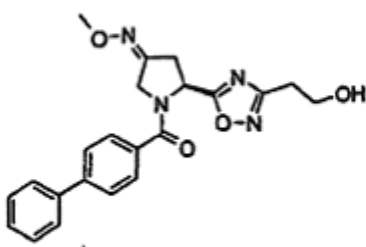
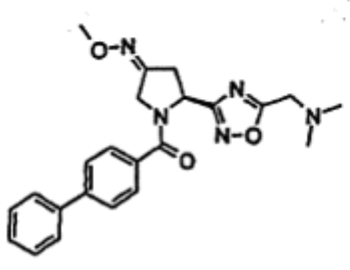
Un total de seis animales están formando un grupo que es tratado con un compuesto de ensayo dado en una concentración dada (véase más arriba).

- 50 El efecto de los compuestos de ensayo se evaluaron comparando lo valores de presión previo al tratamiento y posterior al tratamiento. Además, a los 2, 30, 90 y 210 minutos después de la administración del compuesto de ensayo, se extrajo una muestra de sangre de 0,5 ml de la arteria carótida acumulada de cada animal experimental. Se obtuvo plasma por procedimiento de laboratorio estándar y las muestras resultantes se almacenaron a trabajo - 20°C.

- 55 La actividades de los derivados de pirrolidina reivindicados en la fórmula I se evaluaron utilizando el ensayo biológico in vivo descrito más arriba. Los valores representativos para un compuesto de los ejemplos se proporcionan en la Tabla 3 más abajo. Lo valores se refieren a la capacidad del compuesto de los ejemplos en

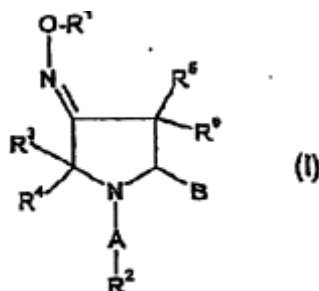
conformidad con la formula I de antagonizar efectivamente las contracciones uterinas inducidas por oxitocina en rata.

Tabla 3:

Estructura	Denominación IUPAC	Via de administración, vehículo	% de reducción de contracción uterina	Dosis (mg/kg)
	(3Z,5S)-1-[(2-metil[1,1'-bifenil]4-ilcarbonil)]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	intravenous; NP3S; 5ml/kg de infusión	- 21,5 ± 7,3	0,3
			- 44,6 ± 7,1	1
			- 58,0 ± 5,9	3
			- 67,2 ± 10,1	10
		intravenosa ; NP3S; 7.5ml/kg de infusión	- 80,3 ± 5,1	30
	(3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]4-ilcarbonil)]-5-(3-(2-hidroximetil]-3-pirrolidinona O-metiloxima	subcutánea; NP3S; 5ml/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-ilcarbonil)]-5-(5[(dimetilamino)metil]1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima	oral; NP3S; 5ml/kg	- 11,1 ± 1,3	1
			- 42,1 ± 2,9	3
			- 49,5 ± 6,1	10
		oral; NP3S; 6ml/kg	- 74,4 ± 4,2	30

REIVINDICACIONES

1. Derivados de oxadiazol y tiadiazol de pirrolidina en conformidad con la fórmula I:



así como también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros y sus formas racémicas, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

A es seleccionado entre el grupo formado por $-(C=O)-$, $-(C=O)-O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-CH_2-$.

B es un anillo oxadiazol o tiadiazol.

R^1 es seleccionado entre el grupo que comprende o consiste en H o alquilo C1-C3

R^2 es seleccionado entre el grupo que comprende o consiste en arilo o grupos aril-alquilo C₁-C₆,

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son hidrógeno, donde el término arilo e refiere a un grupo carboxílico aromático insaturado de 6 a 14 átomo de carbono con un anillo simple o anillo condensado múltiples que pueden ser sustituidos con de 1 a 5 sustituyente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, Alquinilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aril-alquilo C₁-C₆, heteroarilo- alquilo C₁-C₆, cicloalquil-alquilo C₁-C₆, heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, amino, amonio, acilo, aciloxi, acilamino, aminocarbonilo, acoxicarbonilo, ureido, carbamato, arilo, heteroarilo, sulfinilo, sulfonilo, alcoxi, sulfanilo, halógeno, carboxi, trialometilo, ciano, hidroxilo, mercapto y nitro.

2. Un derivado de oxadiazol y tiadiazol de pirrolidina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 es un arilo sustituido por un grupo fenilo.

3. Un derivado de oxadiazol y tiadiazol de pirrolidina de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^1 se selecciona del grupo que consiste en H o $-CH_3-$.

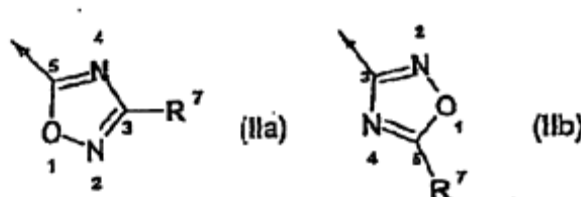
4. Un derivado de oxadiazol y tiadiazol de pirrolidina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A es $-(C=O)-$

5. Un derivado de oxadiazol y tiadiazol de pirrolidina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^1 es un grupo arilo.

6. Un derivado de oxadiazol y tiadiazol de pirrolidina de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^2 es un grupo fenilo.

7. Un derivado de oxadiazol y tiadiazol de pirrolidina de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho grupo fenilo es sustituido por un grupo fenilo.

8. Un derivado de oxadiazol de pirrolidina de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en el que B es un oxadiazol de fórmula IIa o IIb.



en el que R^7 se selecciona del grupo que comprende o que consiste en hidrógeno, sulfonilo, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, en el que dichas cadenas de alquilo, alquenilo, alquinilo pueden ser interrumpidas por un heteroátomo seleccionado de N, O o S, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 8 miembros saturado o insaturado, heterocicloalquilo, en el que dichos grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heterarilo pueden fusionarse con 1-2 otros grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, un resto acilo, aril-alquenilo C₁-C₆,

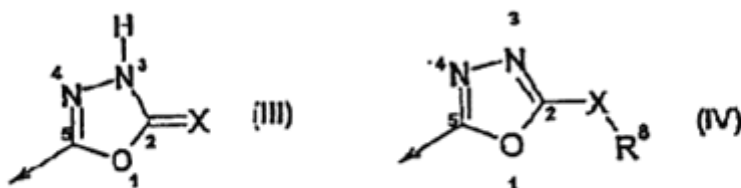
heteroaril-alquenilo C₁-C₆, aril-alquinilo C₁-C₆, cicloalquil-alquilo C₁-C₆, heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, cicloalquil-alquenilo C₁-C₆, heterocicloalquil-alquenilo C₁-C₆, cicloalquil-alquinilo C₁-C₆, heterocicloalquil-alquinilo C₁-C₆, alcocarbonilo, aminocarbonilo, carboxi-alquilo C₁-C₆, acil-alquilo C₁-C₆, arilacilo, heteoarilacilo, acil-(hetero)cicloalquil C₃-C₈, aciloxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi-alquilo C₁-C₆, alcocarbonil-alquilo C₁-C₆, aminocarbonil-alquilo C₁-C₆, acilamino-alquilo C₁-C₆, acilamino, ureido-alquilo C₁-C₆, carbamato de alquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, amonio-alquilo C₁-C₆, sulfoniloxi-alquilo C₁-C₆, sulfonil-alquilo C₁-C₆, sulfinil-alquilo C₁-C₆, sulfanil-alquilo C₁-C₆, sulfonilaino- alquilo C₁-C₆, aminosulfonil-alquilo C₁-C₆, hidroxil, halógeno o ciano.

9. Un derivado de oxadiazol de pirrolidina de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en un sulfonilo o un resto amino, o un grupo alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 8 miembros que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo seleccionado N, O, S, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, aril-alquenilo C₁-C₆, heteroaril-alquenilo C₁-C₆, alcocarbonilo, amida carboxilica, carbonil-alquenilo C₁-C₆, arilcarbnilo o heteroarilcarbnilo, carbonil-cicloalquilo C₁-C₆, dichos grupos siendo sustituidos por al menos un sulfonilo o resto amino.

10. Un derivado de oxadiazol de pirrolidina de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en aminoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆, aminocarbonilo, carbonil-alquilamino C-1-C6, amino acil alquilo C1C6, sulfonil-alquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆, o carboxi-alquilo C₁-C₆.

11. Un derivado de oxadiazol de pirrolidina de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R⁷ se selecciona del grupo que consiste en dimetil aminometilo, 2-(dimetilamino)etilo, 1-metil-3-piperidinilo-4-(acetil-1-piperzini)metilo.

12. Un derivado de oxadiazol de pirrolidina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que B es un oxadiazol de fórmula III o IV:



en la que X es O o S, o e el caso de la fórmula (IV) X es un enlace;

R⁸ es un hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo de 3 a 8 miembros saturado o insaturado, que opcionalmente contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, un resto acilo, aril-alquilo C₁-C₆, heteroaril-alquilo C₁-C₆, aril-alquenilo C₁-C₆, heteroaril-alquenilo C₁-C₆, alcocarbonilo, amida carboxilica, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, heteroariloxi, halógeno, ciano, carbonil-alquilo C₁-C₆, arilcarbnilo o heteroarilcarbnilo, carbonil-cicloalquilo C₁-C₆ saturado o insaturado, en el que dichos grupos cicloalquilo o arilo o heteroarilo pueden fusionarse con 1-2 otros grupos cicloalquilo o arilo heteriarilo y en el que dichas cadenas de alquilo, alquenilo, alquinilo pueden ser interrumpidas por un heteroátomo seleccionado de N, O o S.

13. Un derivado de oxadiazol de pirrolidina de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en el que A es –(C=O)–, R¹ es un grupo metilo, R² es un grupo bifenilo, cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es H y B es un anillo oxadiazol de fórmulas IIa, IIb, III o IV.

14. Un derivado de oxadiazol de pirrolidina de acuerdo con la reivindicación 13, en el que B es un anillo oxadiazol de fórmula IIa, IIb

15. Un derivado de oxadiazol de pirrolidina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes seleccionado del siguiente grupo:

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]4-ilcarbnil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

(3EZ,5S)-1-([2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbnil]-5[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

(3EZ, 5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbnil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbnil)-5-(5-oxo-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbnil)-5-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

(3EZ,5S)-5-(3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbnil)-3-pirrolidinona O-metiloxima

(3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbnil)-5-(3-((2-furilmetil)sulfanil)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-

metiloxima

- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(2-piridinilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinona O- metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 5 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(2-tienilsulfanil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinona O-
metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(metilsulfonil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-(5-metil-3-isoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 10 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5- [3-(2-tielmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O- metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-[(2-furilmetil)sulfonil]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-
metiloxima
- (3EZ,5S)-5-[3-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 15 (3EZ,5S)-1-[1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(RS)-hidroxi(fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(1RS)-1-hidroxiopropil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ, 5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(hidroximatil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinona O-
metiloxima
- 20 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3Z,5RS)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(3RS)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{3-[(2RS)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 25 (3EZ,5S)-1-[(2'-cloro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-5-(3-metil 1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-[[2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]carbonil]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3Z,5S)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ, 5S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 30 (3E,5S)-1-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3E,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3Z,5S)-1-[(2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(fenoximatil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 35 N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil) acetamida
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-(4-(hidroximatil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3- pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(2-hidroxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-{5-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-3 pirrolidinona O-metiloxima

- {3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il} metilformamida
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(metoximatil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(2-fenoxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 5 (3EZ,5S)-5-(5-(1-acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(3-tienil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 10 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(RS)-hidroxi(fenil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(1RS)-1-hidroxi-2-feniletil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(1R)-1-(dimetilamino)-2-feniletil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima.
- 15 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(4-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3Z,5S)-5-[5-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 20 (3EZ,5S)-5-[3-(1-acetil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-5-[5-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- N-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)-3-(1-piperidinil)propanamida
- 25 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(3S)-1-metilpiperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(3R)-1-metilpiperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(6-hidroxi-3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-5-[5-[(1S,2R)-1-amino-2-hidroxiopropil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 30 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(3S)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(3R)-piperidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5RS)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-metil-3-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3R)-3-{3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1-piperidinecarboxilato de terc-butilo
- 35 4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}metil)-2,6-piperazinadina
- (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3Z,5S)-1-([2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-metil-4-piperidinil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 40 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima

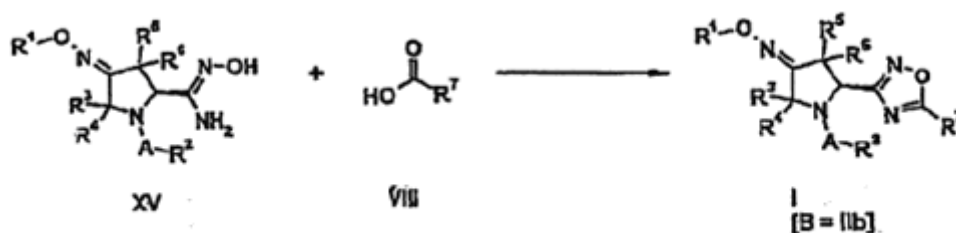
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(1-metil-4-piperidil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-5-[5-((1S)-1-amino-2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 5 5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-N-[3-(dimetilamino)propil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida
- (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(dimetilamino)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3S)-3-[3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1-piperidinecarboxilato de terc-butilo
- 10 (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3Z,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3 pirrolidinona O-metiloxima
- 5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo
- (3E,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[3-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 15 N-([3-((2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)-3-(dimetilamino)propanamida
- 4-(2-[3-((2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etil)-1-piperazinacarboxilato de terc-butilo
- (3EZ,5S)-1-((2'-cloro-4'-fluoro [1,1'-bifenil]-4-il)carbonil)-5-[3-(2-hidroxietyl)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 20 (3EZ,5S)-1-((4'-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 2-5-[3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil[(terc-butoxicarbonil)amino]acetato
- 25 N-([3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil)-2-(dimetilamino)acetamida
- (3EZ,5S)-1-((2'-cloro-4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-5-[5-((1S)-1-amino-2-terc-butoxietyl)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-([1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-3 pirrolidinona O-metiloxima
- 30 4-[5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1-piperidinecarboxilato de terc-butilo
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-[5-(1-piperazinilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (4S)-4-[3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butanoato de terc-butilo
- 35 4-[[2S,4EZ)-2-(5-[[terc-butoxicarbonil)amino]metil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenilo
- 2-[3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il] etilcarbamato de terc-butilo
- 2-[5-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil aminoacetato
- (3E,5S)-1-((2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- (3EZ,5S)-1-((2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil)-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 40 4-[[2S,4EZ)-2-(5-((1S)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil]-1,1'-bifenil
- (3EZ,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-5-(5-vinil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima
- 4-[[2S,4EZ)-2-(5-((1S,2R)-2-terc-butoxi-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-

(metoxiimino)pirrolidinil]carbonil} -1,1'-bifenilo

(3Z,5S)-1-[(2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-pirrolidinona O-metiloxima

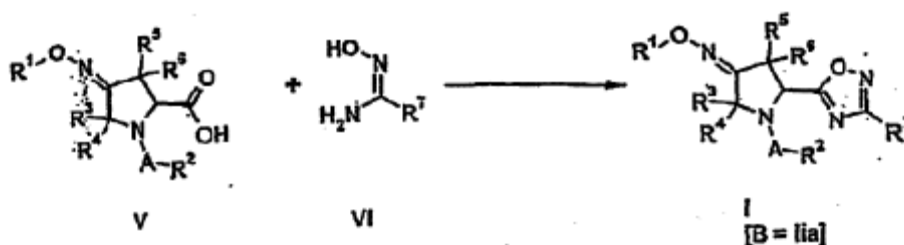
4-({3-[(2S,4EZ)-1-([1,1'-bifenil]-4-ilcarbonil)-4-(metoxiimino)pirrolidinil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-piperazinacarboxilato de terc-butilo

- 5 16. Un derivado de oxadiazol o tiadiazol de pirrolidina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como un medicamento.
17. Uso de un derivado de oxadiazol o tiadiazol de pirrolidina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención del trabajo de parto, nacimiento prematuro y dismenorrea.
- 10 18. Uso de un derivado de oxadiazol o tiadiazol de pirrolidina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de una composición farmacéutica para la modulación del receptor oxitocina.
19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que dicha modulación consiste en el bloqueo del receptor oxitocina o en la antagonización de la unión d oxitocina a su receptor.
- 15 20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor oxitocina.
21. Uso de un derivado de oxadiazol o tiadiazol de pirrolidina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de una composición farmacéutica para la administración oral.
22. Una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de oxadiazol o tiadiazol de pirrolidina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente del mismo.
- 20 23. Un procedimiento para preparar un compuesto de oxadiazol de pirrolidina de fórmula (I) en el que B es un grupo 1,2,4-oxadiazol de fórmula (Ib) que comprende la siguiente etapa :



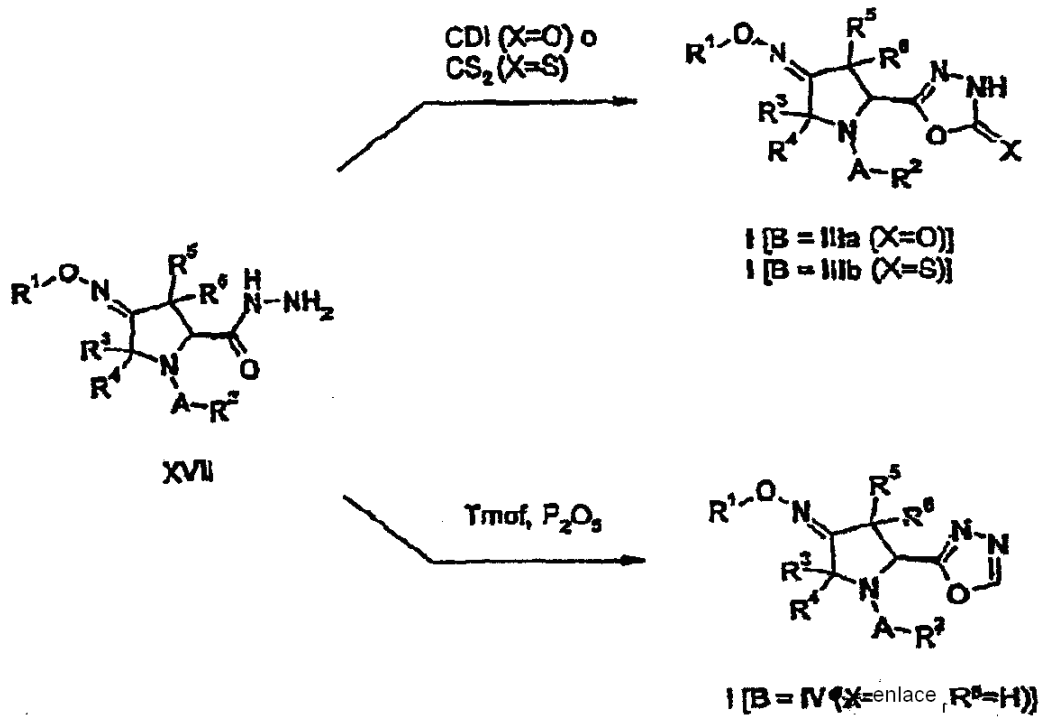
25 en la que R¹ y A son según lo que se define en la reivindicación 1 y R⁷ es según lo que se define en la reivindicación 8.

24. Un procedimiento para preparar un compuesto de oxadiazol pirrolidina de fórmula (I), en el que B es un grupo 1,2,4-oxadiazol de fórmula (Ia) que comprende la siguiente etapa:



30 en la que R¹ a R⁶ y A son según lo que se define en la reivindicación 1 y R⁷ es según lo que e define en la reivindicación 8

25. Un procedimiento para preparar un compuesto de oxadiazol pirrolidina de fórmula (I), en el que B es un grupo 1,3,4-oxadiazol de fórmula (III) o (IV) que comprende cualquiera de las siguientes etapas:



en la que R¹ a R⁶ y A son según lo que se define en la reivindicación 1.