



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86226 (13) C2  
(51) МПК  
C07D 207/22 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПІРОЛІДИНОКСИМІВ

1

2

(21) а200609783

(22) 28.02.2005

(24) 10.04.2009

(86) РСТ/ЕР2005/050852, 28.02.2005

(31) 04100773.3

(32) 26.02.2004

(33) ЕР

(46) 10.04.2009, Бюл.№ 7, 2009 р.

(72) НАДЛЕР УІЛЬЯМ, ПУПОВІЧ ДОРІС

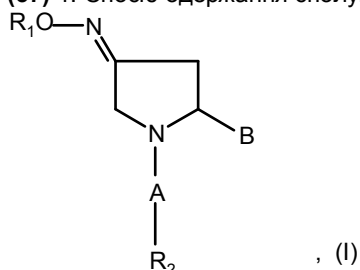
(73) ЕПЛАЙД РІСЬОРЧ СИСТЕМЗ ЕРС ХОЛДІНГ  
Н.В.

(56) WO 01/72705 A

WO 02/102799 A

WO 99/52868 A

(57) 1. Спосіб одержання сполуки формули (I):

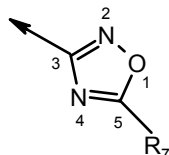
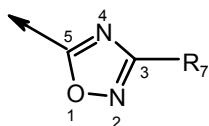


де

А - карбоніл -(C=O)-.

В - вибраний з групи, яку складають оксадіазоловий цикл, амідогрупа формули -(C=O)-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> та -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-R<sub>8</sub>,

де згаданий оксадіазоловий цикл відповідає будь-якій з формул:

R<sub>1</sub> - Н або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;R<sub>2</sub> вибраний з групи, яку складають арил, гетероарил та насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл;R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, алкоксигрупа, сульфаніл,ацил, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, який може містити від 1 гетероатома до 3 гетероатомів, вибраних із групи, до якої входять N, O, S, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил;X - O або NR<sub>9</sub>;R<sub>8</sub> вибраний з групи, яку складають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероарил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоксил, ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілацилоксигрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілалкоксигрупа, алкоксикарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілалкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілациламіногрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілуреїдогрупа, аміногрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупа, сульфонілоксигрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфонілоксигрупа, сульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, сульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфаніл та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфонаміногрупа;R<sub>7</sub> вибраний з групи, яку складають водень, сульфоніл, аміногрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, де згадані алкільні, алкенільні, алкінільні ланцюги можуть бути перервані гетероатомом, вибраним з групи, до якої входять N, O та S, арил, гетероарил, насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, гетероциклоалкіл, де згадані циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути факультативно конденсованими з 1-2 додатковими циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом або гетероарилом, ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероциклоалкіл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілацилоксигрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілалкоксигрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілалкоксикарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілациламіногрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілуреїдогрупа, C<sub>1</sub>-

(13) C2

(11) 86226

(19) UA

C<sub>6</sub>-алкіламіногрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламоній, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфонілоксигрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфаніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніламіногрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіносурьфоніл, гідроксил, галоген та ціаногрупа;

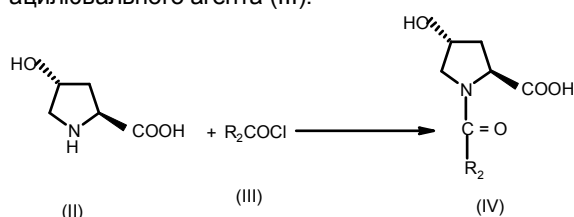
R<sub>9</sub> вибраний з групи, яку складають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил, арил та гетероарил;

R<sub>8</sub> та R<sub>9</sub> спільно з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членний насичений або ненасичений гетероциклоалкіл; i

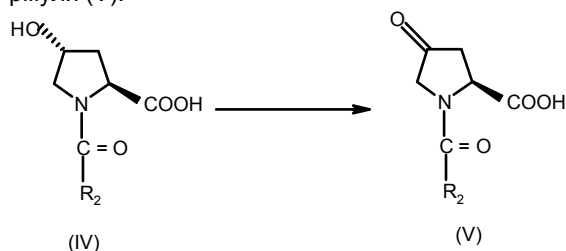
n є ціле число від 1 до 3;

причому у згаданому способі здійснюють такі стадії:

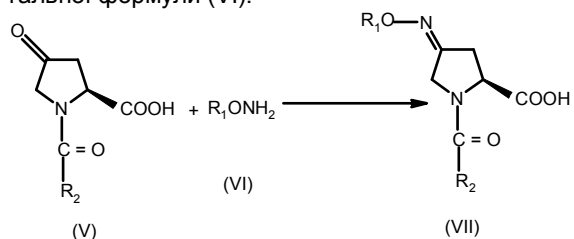
стадія 1: перетворення піролідину формули (II) в ацильну похідну формули (IV) з використанням ацилювального агента (III):



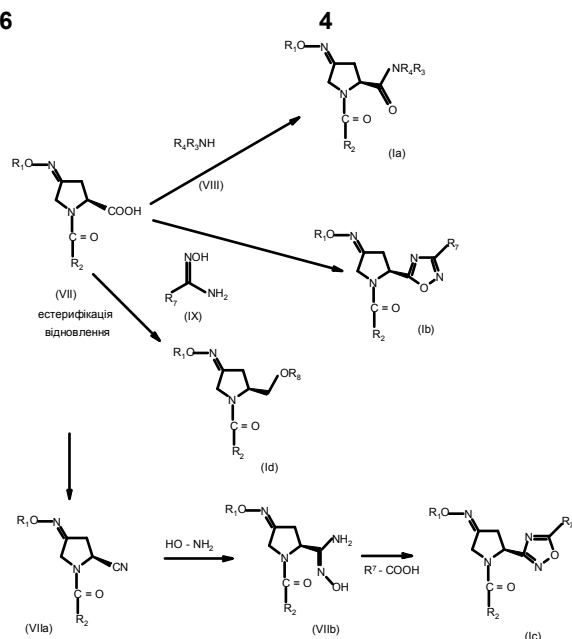
стадія 2: окиснення ацильного похідного (IV) окиснювальним агентом з одержанням піролідону формули (V):



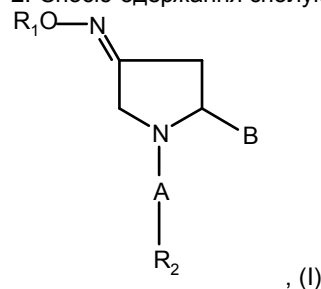
стадія 3: перетворення піролідону формули (V) у сполуку (VII) з використанням відповідного алкоксиламіну, арилоксиламіну або гідроксиламіну загальної формули (VI):



стадія 4: перетворення сполуки (VII) із застосуванням аміну загальної формули (VIII) або N-гідроксіамідину загальної формули (IX) з одержанням сполуки (Ia) та сполуки (Ib), або перетворення сполуки (VII) спочатку у нітрil (VIIa), який потім перетворюють у гідроксіамідин (VIIb), який потім вводять у реакцію з карбоною кислотою R<sup>7</sup>-COOH, одержуючи сполуку (Ic), або спочатку піддають естерифікації, а потім відновлюють сполуку (VII) із використанням відповідно естерифікуючого або відновлювального агента, і одержують сполуку (Id):



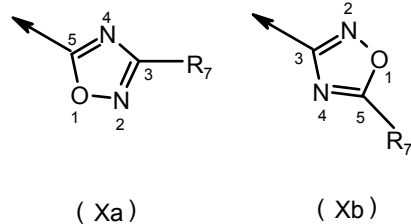
2. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1:



де

A - карбоніл -(C=O)-;

B - амідогрупа формули -(C=O)-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> або оксидіазоловий цикл будь-якої з формул:



R<sub>7</sub> вибраний з групи, яку складають водень, сульфоніл, аміногрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, де згадані алкільні, алкенільні, алкінільні ланцюги можуть бути перервані гетероатомом, вибраним із групи, до якої входять N, O та S, арил, гетероарил, насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, гетероциклоалкіл, де згадані циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути факультативно конденсованими з 1-2 додатковими циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом або гетероарилом, ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероциклоалкіл, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

алкілацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілацилоксигрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілалкоксигрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілалкоксикарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілациламіногрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілуреїдогрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламоній, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфілоксигрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфаніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніламіногрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіноссульфоніл, гідроксил, галоген та ціаногрупа;

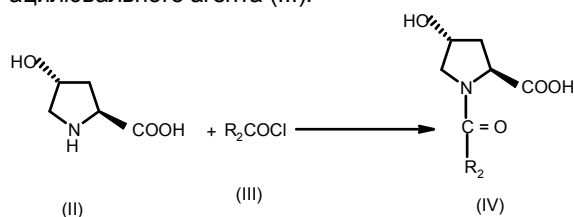
R<sub>1</sub> - H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;

R<sub>2</sub> вибраний з групи, яку складають арил, гетероарил та насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл;

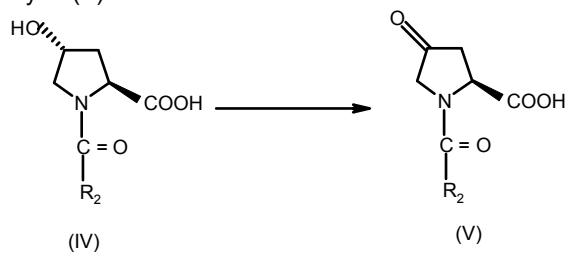
R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, алкоксигрупа, сульфаніл, ацил, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, який може містити 1-3 гетероатоми, вибрані із групи, до якої входять N, O, S, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил;

причому в згаданому способі здійснюють такі стадії:

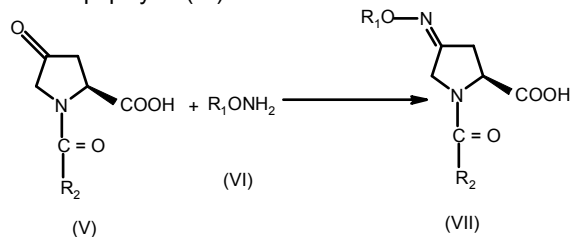
стадія 1: перетворення піролідину формули (II) в ацильну похідну формули (IV) з використанням ацилювального агента (III):



стадія 2: окиснення ацильної похідної (IV) окиснювальним агентом з одержанням піролідону формули (V):

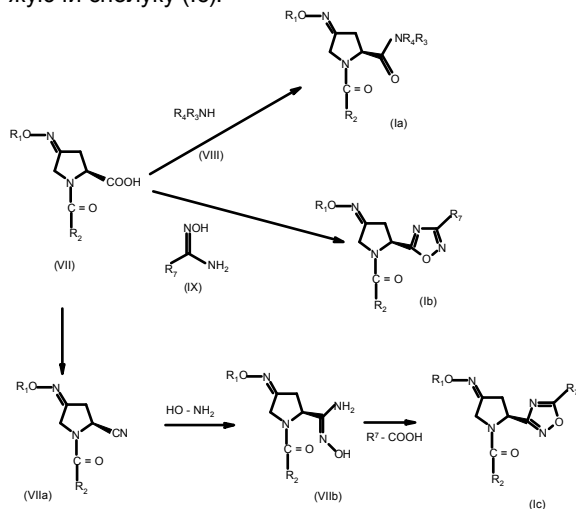


стадія 3: перетворення піролідону формули (V) у сполуку (VII) із використанням придатного алкоксиламіну, арилоксиламіну чи гідроксиламіну загальної формули (VI):



стадія 4: перетворення сполуки (VII) із застосуванням аміну загальної формули (VIII) або N-гідроксіамідину загальної формули (IX) з одержан-

ням сполук (Ia) та (Ib), або перетворення сполуки (VII) спочатку у нітрил (VIIa), який потім перетворюють у гідроксіамідин (VIIb), який потім вводять у реакцію з карбоною кислотою R<sup>7</sup>-COOH, одержуючи сполуку (Ic):



3. Спосіб за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що згаданим ацилхлоридом на стадії 1 є 1'-біфеніл-4-карбонілхлорид або 2'-метил-1'-біфеніл-4-карбонілхлорид.

4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що згаданим окиснювальним агентом на стадії 2 є комплекс піридину з триоксидом сірки (Py-SO<sub>3</sub>) у комбинації з ДМСО.

5. Спосіб за будь-яким із пп. 2-4, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять у присутності триетиламіну.

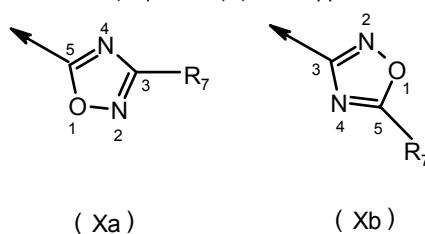
6. Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що алкоксиламіном, що застосовують на стадії 3, є гідрохлорид О-метилгідроксиламіну.

7. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що R<sub>1</sub> - метил, R<sub>2</sub> - біфеніл.

8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що В -амідогрупа формули - (C=O)NHR<sub>5</sub>, де R<sub>5</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що R<sub>5</sub> - фенілетил, заміщений аміногрупою або гідроксильом.

10. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що В - 1,2,4-оксадіазоловий замісник



де R<sub>7</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або циклоалкіл, який факультативно містить 1 гетероатом або 2 гетероатоми.

11. Спосіб за будь-яким із пп. 1, 3, 4 або 6, 7, де В є -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-R<sub>8</sub>, де X - O, R<sub>8</sub> - водень; і n=1.

12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що згадана сполука вибрана з групи, яку складають:

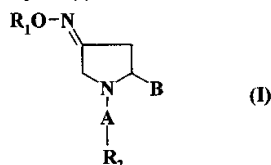
(2S,4E та 4Z)-N-[(2S)-2-гідрокси-2-фенілетил]-4-(метоксііміно)-1-[(2'-метил[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбоніл]-2-піролідинкарбоксамід;  
(3E,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-ілкарбоніл]-5-[3-(2-гідроксіетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-3-піролідинон-О-метилоксим,  
(3Z,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-ілкарбоніл]-5-[3-(2-гідроксіетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-3-піролідинон-О-метилоксим,  
(3E,5S)-5-[3-(2-гідроксіетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-он-О-метилоксим,  
(3Z,5S)-5-[3-(2-гідроксіетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-он-О-метилоксим,  
(3EZ,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-ілкарбоніл]-5-[5-(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-3-піролідинон-О-метилоксим,

(3Z,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-ілкарбоніл]-5-[5-(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-3-піролідинон-О-метилоксим,  
(3E,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-ілкарбоніл]-5-[5-(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-3-піролідинон-О-метилоксим,  
(3EZ,5S)-5-[5-(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-піролідін-3-он-О-метилоксим,  
(3Z,5S)-5-[5-(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-піролідін-3-он-О-метилоксим,  
(3E,5S)-5-[5-(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-піролідін-3-он-О-метилоксим і  
(3Z/E, 5S)-1-((біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-гідроксиметил)-піролідін-3-он-О-метилоксим.

Цей винахід стосується нового способу синтезу для одержання піролідиноксिमів загальної формули (I). Ці сполуки є корисними при лікуванні та/або профілактиці передчасних пологів, передчасного народження життєздатного, але недоношеного, плода та дисменореї.

Галузь, якої стосується винахід

Цей винахід стосується нового способу синтезу для одержання піролідиноксिमів загальної формули (I):



де

A - карбоніл -(C=O)-.

B - вибраний з групи, яку складають заміщений або незаміщений оксадіазоловий цикл, амідогрупа формули -(C=O)-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> та -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-R<sub>8</sub>,

R<sub>1</sub> - H або заміщений або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, R<sub>1</sub> - метил.

R<sub>2</sub> вибраний з групи, до якої входять або яку складають заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл. Більша перевага віддається арилу, зокрема, фенілу, факультативно заміщеному, наприклад, додатковою фенільною групою (з утворенням, таким чином, біфенільної групи).

R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> незалежно один від одного вибрані з групи, до якої входять або яку складають водень, заміщений або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, заміщений або незаміщений C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, заміщений або незаміщений C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, заміщена або не заміщена алкоксигрупа, заміщений або незаміщений сульфаніл, ацил, алкоксикарбоніл, амінокарбоніл, заміщений або незаміщений насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, який може містити від 1 гетероатому до 3 гетероатомів, вибраних із групи, до якої входять N, O, S, заміщений

або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил, заміщений або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-гетероарил.

R<sub>8</sub> вибраний з групи, яку складають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероарил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілкарбоніл, ацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілацил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілацилоксигрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілалкоксигрупа, алкоксикарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілалкоксикарбоніл, амінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламінокарбоніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-ациламіногрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілуреїдогрупа, аміногрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламіногрупа, сульфенілоксигрупа, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфонілоксигрупа, сульфеніл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніл, сульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфаніл та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілсульфоніламіногрупа;

X вибраний з групи, яку складають O та NR<sub>9</sub>;

R<sub>9</sub> вибраний з групи, яку складають H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил, арил та гетероарил;

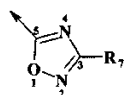
R<sub>8</sub> та R<sub>9</sub> спільно з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 5-8-членний насичений або ненасичений гетероциклоалкіл;

n є ціле число від 1 до 3.

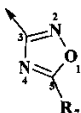
Похідними піролідину, яким віддається перевага, є сполуки формули I, де R<sub>1</sub> - метил, R<sub>2</sub> - заміщений або незаміщений біфеніл.

Відповідно до одного конкретного варіанта здійснення винаходу, B є амідогрупа формули -(C=O)NHR<sub>5</sub>, де R<sub>5</sub> - заміщений або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил, наприклад, фенілетил, факультативно заміщений гідрофільними групами, в тому числі аміногрупою або гідроксилом.

Відповідно до іншого конкретного варіанта здійснення винаходу, замісник B є 1,2,4-оксадіазольний замісник, який може бути приєднаний до піролідинового циклу відповідно до нижче-зазначених схем (Xa) або (Xb):



(Xa)



(Xb)

У згаданих формулах (Xa) та (Xb),  $R_7$  вибраний з групи, до якої входять або яку складають водень, сульфоніл, аміногрупа, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкіл, заміщений або незаміщений  $C_2-C_6$ -алкеніл, заміщений або незаміщений  $C_2-C_6$ -алкініл, де згадані алкільні, алкенільні, алкінільні ланцюги можуть бути перервані гетероатомом, вибраним з групи, до якої входять N, O та S, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, заміщений або незаміщений насичений або ненасичений 3-8-членний циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклоалкіл, де згадані циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил можуть бути конденсованими з 1-2 додатковими циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом або гетероарилом, ацил, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкіларил, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілгетероарил, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкеніларил, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкенілгетероарил, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкініларил, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкінілгетероарил, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілциклоалкіл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкенілциклоалкіл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкенілгетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкінілциклоалкіл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкініл-гетероциклоалкіл, заміщений або незаміщений алкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений амінокарбоніл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкіл-карбоксил, заміщений або незаміще-

ний  $C_1-C_6$ -алкілацил, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкілацилоксигрупа, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкіл-алкоксигрупа, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілалкоксикарбоніл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкіламінокарбоніл, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкіламіногрупа, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкіл-уреїдогрупа, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкіламіногрупа, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкіламоній, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкілсульфогрупа, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілсульфоніл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілсульфініл, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкілсульфаніл, заміщена або незаміщена  $C_1-C_6$ -алкіл-сульфоніламіногрупа, заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкіламіносульфоніл, гідроксил, галоген, ціаногрупа.

Відповідно до одного конкретного варіанта здійснення винаходу,  $R_7$  є заміщений або незаміщений  $C_1-C_6$ -алкіл, наприклад, метил або етил, який може бути факультативно заміщений гідрофільними групами, в тому числі аміногрупою або гідроксилом, або  $R_7$  є 3-8-членний циклоалкіл, який факультативно містить 1 гетероатом або 2 гетероатоми, наприклад, піролідін, фураніл, тієніл, піперидин, морфолін або піперазин.

Відповідно до подальшого конкретного варіанта здійснення винаходу, замісник В є група формули  $-(CH_2)_n-X-R_8$ , де X - O,  $R_8$  - водень та  $n=1$ .

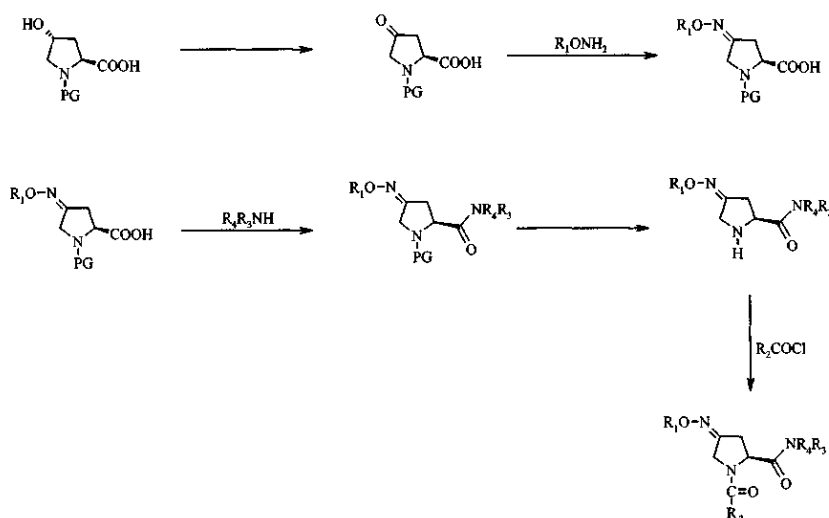
У способі застосовуються наявні на ринку або легко одержувані вихідні сполуки.

Передумови створення винаходу

Принципи синтезу для одержання піролідиноксимів формули (I) добре відомі. Синтез цих сполук розкрито у кількох документах.

Наприклад, у WO 01/72705 описано синтез амідних похідних піролідиноксиму, показаних нижче (Схема 1).

### СХЕМА 1



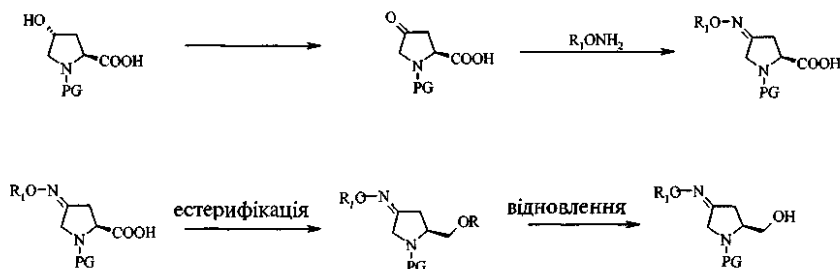
PG означає групу захисту. Типовою вихідною сполукою, яка застосовується у WO 01/72705, є захищена Вос похідна сполука піролідину (наприклад, 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-2-

піролідинкарбонова кислота або продукт її подальшого перетворення 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-оксо-2-піролідинкарбонова кислота; дивись синтез проміжної сполуки 7).

Іншою заявкою, що стосується похідних піролідину, є WO 04/005249. Ця заявка на патент стосується також використання 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідрокси-2-піролідинкарбонової кислоти як вихідної сполуки і описує поданий нижче конкретний спосіб синтезу 2-

гідроксикарбонілів піролідинооксиму (дивись Схему 1a). Вихідним матеріалом для синтезу в цьому випадку також є захищена Вос похідна сполука піролідину (наприклад, 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-оксо-2-піролідинкарбонова кислота).

### СХЕМА 1a

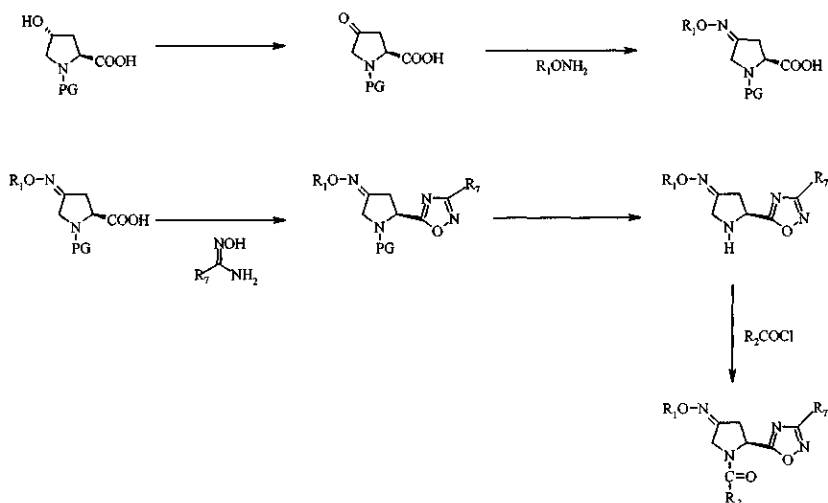


Ще однією заявкою, яка стосується піролідинооксимів, є WO 02/102799.

Ця заявка стосується використання захищеної похідної сполуки піролідину як вихідного ма-

теріалу і описує поданий нижче конкретний спосіб синтезу оксадіазол-піролідинооксимів (дивись Схему 2).

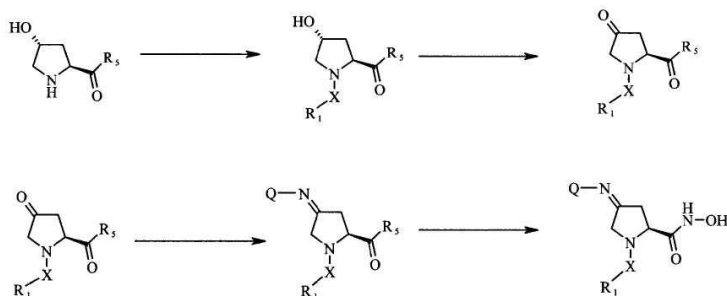
### СХЕМА 2



PG означає відповідну групу захисту. Вихідним матеріалом для синтезу в цьому випадку також є захищений Вос піролідін (наприклад, 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-оксо-2-піролідинкарбонова кислота).

Ще одна заявка WO 99/52868 (заявник Procter & Gamble) розкриває синтез гідроксамідних похідних піролідинооксиму. Цей спосіб не передбачає застосування захищеної вихідної сполуки (дивись Схему 3), але забезпечує одержання кінцевих продуктів (гідроксамідів) різної структури.

### СХЕМА 3



Цей винахід пропонує новий спосіб синтезу піролідиноксимів формули (I), який не вимагає використання захищеного Вос піролідину.

#### Опис винаходу

Цей винахід дозволяє подолати вищезазначені утруднення шляхом застосування схеми синтезу, яка включає чотири стадії і, крім того, передбачає використання як вихідні матеріали сполук, які можуть бути легко синтезовані або є наявними на ринку.

Нижче подано визначення термінів для позначення різноманітних хімічних груп, які складають сполуки за цим винаходом; ці визначення зберігають незмінну чинність в описі винаходу та у пунктах формули винаходу за винятком випадків, коли подане відкритим текстом інше визначення є більш широким.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" стосується одновалентних алкільних груп, що містять від 1 атому до 6 атомів вуглецю. Прикладами значень цього терміну є метил, етил, «-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-гексил тощо.

Термін "арил" означає ненасичену ароматичну карбоциклічну групу, яка містить від 6 атомів до 14 атомів вуглецю і включає один цикл (наприклад, феніл) або кілька конденсованих циклів (наприклад, нафтил). До арилів, яким віддається перевага, належать феніл, нафтил, фенантрин тощо.

Термін "гетероарил" означає моноциклічну гетероароматичну групу або біциклічну чи трициклічну гетероароматичну групу з конденсованими циклами. До конкретних прикладів гетероароматичних груп належать факультативно заміщені піридил, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, піразоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,3,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, бензофурил, [2,3-дигідро]бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, ізобензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 3Н-індоліл, бензімідазоліл, імідазо[1,2-а]піридил, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хінолізиніл, хіназолініл, фталазиніл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, піридо[3,4-б]піридил, піридо[3,2-б]піридил, піридо[4,3-б]піридил, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, 5,6,7,8-тетрагідрохіноліл, 5,6,7,8-тетрагідрізохіноліл, пуриніл, фтеридиніл, карбазоліл, ксантеніл та бензохіноліл.

Термін "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл" означає насичену карбоциклічну групу, яка містить від 3 атомів до 8 атомів вуглецю і включає один цикл (наприклад, циклогексил) або кілька конденсованих циклів (наприклад, норборніл). До циклоалкілів, яким віддається перевага, належать циклопентан, циклогексил, норборніл тощо.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, що має циклоалкільний замісник, в тому числі циклогексилметил, циклопентилпропіл тощо.

Термін "гетероциклоалкіл" означає C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл за поданим вище визначенням, у якому до 3 атомів вуглецю замінено гетероатомами, вибраними з групи, яку складають O, S, NR, де R - водень або метил. До гетероциклоалкілів, яким віддається перевага, належать піролідін, піперидин, піперазин, 1-метилпіперазин, морфолін тощо.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероциклоалкіл" означає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, що має гетероциклоалкільний замісник, в тому числі 2-(1-піролідиніл)етил, 4-морфолінілметил, (1-метил-4-піперидиніл)метил тощо.

Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл" означає алкеніл, який відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містить від 2 атомів до 6 атомів вуглецю і має один або кілька алкенільних ненасичених зв'язків. До алкенілів, яким віддається перевага, належать етеніл (-CH=CH<sub>2</sub>), н-2-пропеніл (аліл, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) тощо.

Термін "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл" означає алкініл, який відповідно до варіанта, якому віддається перевага, містить від 2 атомів до 6 атомів вуглецю і має один або кілька алкінільних ненасичених зв'язків. До алкінілів, яким віддається перевага, належать етініл (-C≡CH), пропініл (-CH<sub>2</sub>C≡CH) тощо.

Термін "ацил" означає групу -C(O)R, де R охоплює C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил, гетероарил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламінокарбоніл" означає групу -C(O)NRR', де кожний з R, R' незалежно від іншого охоплює водень та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілациламіно(група)" означає групу -NR(CO)R', де кожний з R, R' незалежно від іншого є водень або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл.

Термін "галоген" означає атом фтору, хлору, бромово або йоду.

Термін "сульфоніл" означає групу -SO<sub>2</sub>-R, де R вибраний з групи, до якої входять H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, факультативно заміщений галогенами, наприклад, група -SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил.

Термін "сульфокси(л)" означає групу -S(O)-R, де R вибраний з групи, до якої входять H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, факультативно заміщений галогенами, наприклад, група -SO-CF<sub>3</sub>, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил.

Термін "сульфініл" означає групу -SO-R'R", де R вибраний з групи, до якої входять H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, факультативно заміщений галогенами, наприклад, група -SO-CF<sub>3</sub>, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил.

Термін "аміно(група)" означає групу -NRR', де кожний з R, R' незалежно від іншого є водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл-гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-гетероциклоалкіл, і де R та R' спільно з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членний гетероциклоалкіл.

Термін "уреїдо(група)" означає групу -NRC(O)NR'R", де кожний з R, R', R" незалежно від інших є водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіларил або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілгетероарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніларил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілгетероарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініларил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілгетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілциклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл-гетероциклоалкіл, і де R' та R" спільно з ато-

мом азоту, до якого вони приєднані, можуть факультативно утворювати 3-8-членний гетероциклоалкіл.

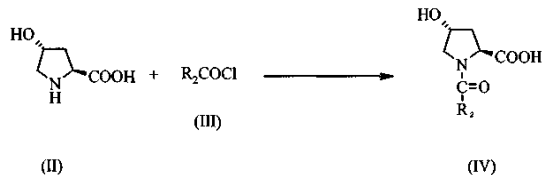
Термін "заміщений або незаміщений": в разі відсутності інших обмежень, визначених вказівками на індивідуальний замісник, вищезазначені групи, наприклад, алкіл, арил та гетероарил тощо, можуть бути факультативно заміщені замісниками в кількості від 1 до 5, вибраними з групи, яку складають C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, аміногрупа, арил, гетероарил, сульфініл, сульфоніл, алкоксигрупа, сульфаніл, галоген, карбокси(л), ціаногрупа, гідрокси(л), меркаптогрупа, нітрогрупа тощо.

Спосіб за цим винаходом включає описані нижче 4 стадії.

Згідно з цим винаходом, сполуки формули (I) одержують, використовуючи як вихідний матеріал незахищену 4-гідроксипіролідинкарбонову кислоту формули (II). Сполука (II) є наявною на ринку або може бути одержана відомими способами.

Стадія 1: На першій стадії (дивись Схему 4) піролідин формули (II) перетворюють в ацильну похідну сполуку формули (IV), застосовуючи придатний ацилювальний агент (III), наприклад, ацилхлорид, ангідрид, карбонову кислоту або складний ефір. Серед ацилювальних агентів перевага віддається 1,1'-біфеніл-4-карбонілхлориду або 2'-метил-1,1'-біфеніл-4-карбонілхлориду. Одержання такої сполуки описано, наприклад, у WO 01/72705.

**СХЕМА 4**

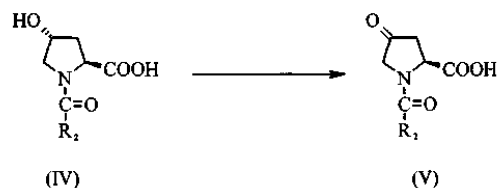


Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, цю реакцію проводять у присутності основи, наприклад, гідроксиду натрію або гідроксиду калію (умови Шоттен-Баумана - Schotten-Baumann) або із застосуванням органічної основи, в тому числі триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну або піридину.

Стадія 2: Ацильну похідну сполуку (IV) потім окиснюють придатним окиснювальним агентом, одержуючи сполуку формули (V). Придатним окиснювачем є комплекс піридину з триоксидом сірки (Py-SO<sub>3</sub>) при застосуванні ДМСО як розчинник. Відповідно до варіантів, яким віддається перевага, цю реакцію проводять у присутності триетиламіну.

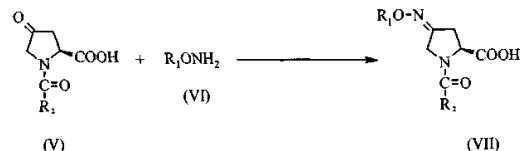
Додатковими прикладами придатних окиснювачів є, наприклад, оксалілхлорид/ДМСО, трифтороцтовий ангідрид/ДМСО, дициклогексилкарбодіімід/ДМСО, дихромат піридинію, хлорхромат піридинію, окиснювач Джона (Jones's) або реактив Десса-Мартіна (Dess-Martin) - 1,1,1-трис(ацетилокси)-1-λ<sup>5</sup>,2-бензйодоксол-3(1H)-он.

**СХЕМА 5**



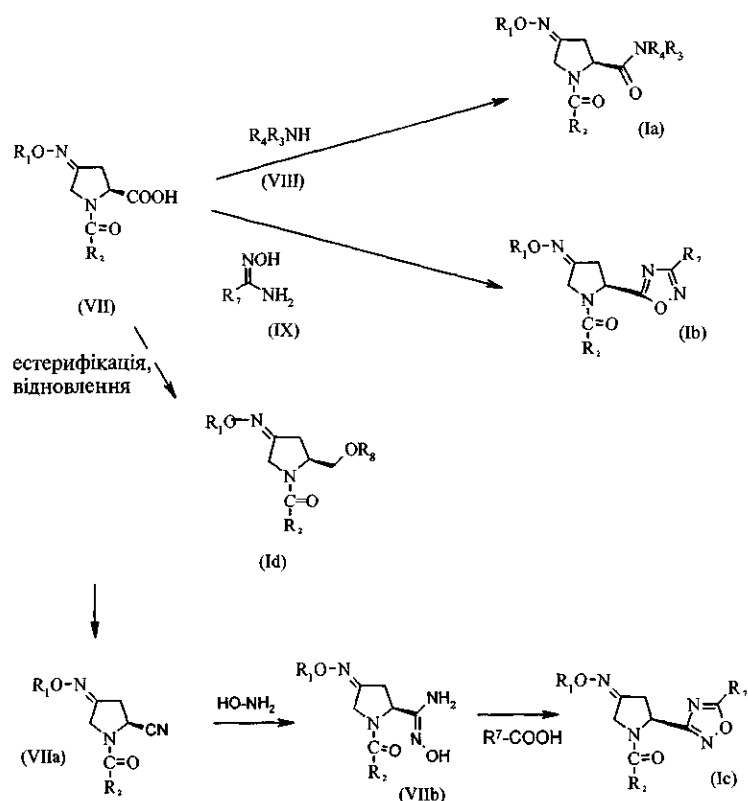
Стадія 3: Потім сполуку формули (V) перетворюють у сполуку (VII), застосовуючи придатний алкоксиамін, арилоксиамін або гідроксиамін загальної формули (VI), наприклад, O-метилгідроксиамін-гідрохлорид (ця сполука є наявною на ринку) у присутності органічної основи, наприклад, триетиламіну або N,N-діізопропілетиламіну.

**СХЕМА 6**



Стадія 4: Сполуку (VII) потім перетворюють у сполуку (Ia) або (Ib), застосовуючи або амін загальної формули (VIII) або N-гідроксіамідоксим загальної формули (IX). Одержання N-гідроксіамідоксимів загальної формули (IX) описано, наприклад, у WO 02/102799.

## СХЕМА 7



В разі необхідності одержання кінцевого продукту (Ic), Стадію 4 слід скоригувати, як вказано нижче. Спочатку слід одержати N-гідроксіамідоксим (VIIb) шляхом перетворення сполуки (VII) у нітрил (VIIa) (наприклад, шляхом прямого одержання кислоти (відомим у літературі способом) або через амід), який вводять у подальшу реакцію з карбоною кислотою формули R<sup>7</sup>-COOH або, наприклад, із відповідним ацилхлоридом, і після нагрівання проміжного продукту, наприклад, із надлишком піридину, одержують сполуку (Ic). Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, для реакції амідоксиму (VIIb) із карбоною кислотою застосовують агенти сполучення, наприклад, гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду, карбоніл-діімідазол, дициклогексилкарбодіімід, півалоїлхлорид, ізобутилхлорформіат або будь-який інший звичайний відомий реагент для утворення пептидного зв'язку.

В разі необхідності одержання кінцевого продукту (Id), де R<sub>8</sub> - водень, для перетворення карбоксильної групи у гідроксіалкіл можна застосувати різноманітні відомі агенти для естерифікації та відновлення. Прикладами реагентів для естерифікації є диметилсульфат, метилйодид, метилтозилат, похідні діазометану, наприклад, триметилсиліл-діазометан, причому всі ці агенти естерифікації працюють у слабословних або нейтральних середовищах. Прикладами відновлювальних агентів є боргідрид літію, алюмогідрид літію, натрій-біс(2-метоксіетокси)алюмогідрид (Red-Al), гідрид діізобутилалюмінію (DIBAL) тощо.

Кінцеві продукти формул (Ia), (Ib), (Ic) та (Id) можна піддавати подальшим перетворенням, зокрема, стосовно до замісників R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup> та R<sup>8</sup>. Так, кінцевий продукт (Ic), де R<sup>7</sup> містить функціональну групу, цей замісник можна перетворити в інший замісник, застосовуючи придатні засоби, в тому числі гідроліз, естерифікацію, омилення, алкілювання тощо. Крім того, сполуки за цим винаходом можна піддати подальшим стадіям очищення, в тому числі хроматографії та перекристалізації.

Новий спосіб синтезу для одержання сполук формули (I) передбачає застосування не порівняно дорогого захищеного Вос піролідину, а дешевого та легкодоступного 3-гідроксипроліну.

Додаткова перевага згаданого нового способу синтезу стосується одержання сполук, які містять полярні замісники, приєднані в положенні 2 до карбоксаміду або оксадіазолу (наприклад, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, які є фрагментами (наприклад, алкілами або арилами), що містять, наприклад, гідроксильний або амінний замісник, в тому числі циклічний амін). Цей новий спосіб дозволяє виключити кінцеву стадію заміщення при N (як показано на Схемі 2), що має на увазі застосування нуклеофільного реагенту (наприклад, ацилхлориду), який здатний реагувати як з аміногрупою піролідину, так і зі згаданим другим полярним замісником, наприклад, з гідроксильним або амінним замісником.

Відповідно до одного варіанта здійснення, новий спосіб синтезу можна застосувати для промислового виробництва сполук формули (I).

Цей винахід ілюстровано поданими нижче прикладами.

Приклад 1: Одержання (2S,4E та 4Z)-N-[(2S)-2-гідрокси-2-фенілетил]-4-(метоксіміно)-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-2-піролідінкарбоксаміду

Стадія 1: Одержання (4R)-4-гідрокси-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-карбоніл]-L-проліну (сполука (IV) за Схемою 4)

4-гідрокси-L-пролін (0,625 масових одиниць, далі "мас.од.") та воду (3,3 об'ємних одиниць, далі "об.од.") завантажували у скляний апарат із фланцем місткістю 20л. Додавали до суміші краплями триетиламін (2,42 об.од.) з такою швидкістю, щоб температура підтримувалася в межах від 10°C до 20°C. Додавали тетрагідрофуран (5,0 об.од.), і реакційну суміш охолоджували до 0-5°C. В окремий скляний апарат завантажували хлорангідрид 2'-метил-1,1'-біфеніл-4-карбонової кислоти (1,0 мас.од.) та тетрагідрофуран (5,0 об.од.), перемішували протягом 5-10хв і додавали до реакційної суміші, забезпечуючи підтримання температури в межах від 0°C до 10°C. Підігрівали реакційну суміш до 15-25°C протягом 60-120хв і підтримували її температуру в межах від 15°C до 25°C до завершення реакції за даними ТШХ аналізу. Одержану суміш концентрували у вакуумі при 35-40°C, додавали до залишку воду (10,0 об.од.) та етилацетат (5,0 об.од.), і перемішували суміш протягом 5-10хв. Розділяли шари, водну фазу підкислювали до рН 1 водним розчином хлористоводневої кислоти (6 М, приблизно 3,0 об.од.), одержану суспензію охолоджували до 0-10°C і витримували при цій температурі для визрівання протягом 25-40хв. Відділяли осад фільтруванням, переносили тверду речовину у придатний скляний апарат із фланцем і суспендували у нагрітій (35-60°C) воді (5,0 об.од.) протягом 10-25хв. Відділяли тверду фазу фільтруванням і ще раз повторювали операцію суспендування у гарячій воді, як описано вище. Після другої операції суспендування твердий продукт сушили азеотропним способом із толуолом (2х5,0 об.од.) при 40-50°C. Додавали до залишку етилацетат (2,5 об.од.) та гептан (2,5 об.од.), одержану суспензію охолоджували до 0-5°C і витримували при цій температурі для визрівання протягом 30-40хв, фільтрували, відділену тверду речовину промивали попередньо охолодженою (0-5°C) сумішшю етилацетату з гептаном (1:1, 2,0 об.од.) і сушили у вакуумі при 30-40°C до незмінної маси, одержуючи (4R)-4-гідрокси-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-пролін у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 85,9%.

Стадія 2: Одержання 1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-4-оксо-L-проліну (сполука (V) за Схемою 5)

(4R)-4-гідрокси-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-пролін (продукт зі Стадії 1, 1,0мас.од.) та диметилсульфоксид (2,5 об.од.) завантажували у скляний апарат із фланцем місткістю 20л. Суміш нагрівали до 35-40°C і витримували при цій температурі до досягнення повного розчинення. Одержаний розчин охолоджували до 5-10°C в атмосфері азоту і додавали до нього триетиламін (3,0 об.од.) з такою швидкістю, щоб температура залишалася в межах від 5°C до 20°C. В окремий скляний апарат завантажували комплекс піридину з триоксидом сірки (1,47мас.од.) та диме-

тилсульфоксид (4,9об.од.), перемішували протягом 5-10хв і додавали до реакційної суміші, забезпечуючи підтримання температури в межах від 15°C до 25°C. Реакційну суміш перемішували при 15-25°C до завершення реакції за даними РХВЕ аналізу (як правило, 1-3год). Охолоджували вміст апарата до 0-10°C і гасили водним розчином хлористоводневої кислоти (3М, 8об.од.), підтримуючи температуру нижче 30°C. Потім додавали тетрагідрофуран (5,0об.од.) та гептан (1,0об.од.), розділяли шари, екстрагували водну фазу тетрагідрофураном (2х5,0об.од.), об'єднані органічні фази промивали водним розчином хлористоводневої кислоти (1М, 2х2,0об.од.) та насиченим сольовим розчином (2х2,0об.од.). Водні промивні розчини об'єднували і піддавали зворотній екстракції тетрагідрофураном (2х1,0об.од.), органічні фази об'єднували, сушили над сульфатом магнію (3мас.од.) і фільтрували. Осад на фільтрі промивали тетрагідрофураном (1,0об.од.), і фільтрати концентрували у вакуумі при 40-45°C, одержуючи світло-коричневу піну. До цього залишку додавали етилацетат (10,0об.од.), суміш перемішували протягом 5-10хв, і розчинник видаляли у вакуумі при 40-45°C. Залишок переносили у скляний апарат, додавали етилацетат (8,0об.од.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником до кипіння. Додавали до суміші суспензію активного вугілля (0,14мас.од.) в етилацетаті (5,0об.од.), відновлювали умови кипіння зі зворотним холодильником і витримували суміш у цих умовах протягом 20-30хв. Охолоджували суміш до 40-45°C, фільтрували, промивали осад на фільтрі етилацетатом (2,5об.од.), і фільтрати концентрували до об'єму 2,5-3,0об.од. у вакуумі при 0-45°C. Одержану суспензію розводили етилацетатом (0,5об.од.) і нагрівали зі зворотним холодильником. Додавали гептан (3,0об.од.), і суміші давали охолоджуватися до 15-25°C протягом 1-2год. Одержану суспензію додатково охолоджували до 0-5°C протягом 2-3год, фільтрували і осад на фільтрі промивали попередньо охолодженою (0-5°C) сумішшю етилацетату з гептаном (1:1, 1,0об.од.), а потім гептаном (5,0об.од.). Виділену тверду речовину сушили у вакуумі при 40-45°C, і одержували 1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-4-оксо-L-пролін у вигляді злегка забарвленої твердої речовини. Вихід: 60,3%.

Стадія 3: Одержання 4-метоксіміно-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-карбоніл]-L-проліну (сполука (VII) за Схемою 6)

1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-4-оксо-L-пролін (продукт зі Стадії 2, 1,0 мас.од.), гідрохлорид О-метил-гідроксиламіну (0,285мас.од.) та дихлорметан (20об. од.) завантажували у скляний апарат із фланцем місткістю 20л і охолоджували до 0-5°C. Додавали в апарат триетиламін (0,91об.од.) із такою швидкістю, щоб температура залишалася в межах від 0°C до 10°C, підігрівали реакційну суміш до 15-25°C і витримували при температурі в цьому діапазоні протягом 16-20год. Концентрували реакційну суміш у вакуумі при 40-45°C, залишок розчиняли в етилацетаті (10,0об.од.) і промивали водним розчином хлористоводневої кислоти (1М, 2х5,0об.од.). Водні промивні розчини об'єднували і піддавали зворотній

екстракції етилацетатом (5,0об.од.), органічні екстракти об'єднували і промивали насиченим розсолом (10,0об.од.), сушили над сульфатом магнію (0,5мас.од.), фільтрували, і осад на фільтрі промивали етилацетатом (5,0об.од.). Фільтрати концентрували у вакуумі при 40-45°C, і одержували 4-метоксіміно-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-пролін у вигляді очікуваної суміші E:Z ізомерів. Вихід: 95,6%.

Стадія 4: Одержання N-[2-гідрокси-2-фенілетил]4-(метоксіміно)-1-[(2'-метил[1,1'-біфеніл]-4-іл)карбоніл]-2-піролідин-карбоксаміду (сполука (Ia) за Схемою 7)

4-метоксіміно-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл)-4-іл]карбоніл]-L-пролін (продукт зі Стадії 3, 1,0мас.од.) та дихлорметан (10,0об.од.) завантажували у скляний апарат із фланцем місткістю 20л і охолоджували до 0-5°C в атмосфері азоту. Додавали N-метилморфолін (0,78об.од.) при 0-5°C, а потім півалоїл-хлорид (0,37об.од.) при 0-5°C. Вміст апарата перемішували при 0-5°C до завершення утворення змішаного ангідриду (як правило, 30-60хв). В окремий скляний апарат із фланцем місткістю 20л завантажували (S)-2-аміно-1-фенілетанол (0,47мас.од., 1,2екв.) та дихлорметан (3,0об.од.), і одержану суміш перемішували протягом 5-25хв. Потім цей розчин охолоджували до 10-15°C і завантажували в апарат зі змішаним ангідридом так, щоб температура залишалася в межах від 5°C до 15°C. Підігрівали реакційну суміш до 15-25°C і витримували при температурі в цьому діапазоні до завершення реакції за даними РХВЕ аналізу. Одержану суміш концентрували у вакуумі при 35-45°C, залишок розподіляли між трет-бутилметилмовим простим ефіром (TBME, 10,0об.од.) та водним розчином лимонної кислоти (0,1М, 5,0об.од.), розділяли шари, і органічну фазу додатково промивали водним розчином лимонної кислоти (0,1М, 2х5,0об.од.), насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2х5,0об.од.) та насиченим розсолом (5,0об.од.). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію (1мас.од.), фільтрували, і осад на фільтрі промивали TBME (2,0об.од.). Фільтрати концентрували у вакуумі при 40-45°C, і одержували коричневу напівтверду речовину. Додавали до цього залишку дихлорметан (5,0об.од.), і одержану суміш концентрували у вакуумі при 40-45°C, одержуючи гумоподібну речовину. Повторювали цей процес із застосуванням додаткової кількості дихлорметану (1,0об.од.), і одержували неочищений кінцевий продукт у вигляді очікуваної суміші E:Z ізомерів. Вихід: 84,4%.

Приклад 2: (3E,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-ілкарбоніл]-5-[3-(2-гідроксіетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-3-піролідинон-O-метилоксим; (3Z,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-ілкарбоніл]-5-[3-(2-гідроксіетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-3-піролідинон-O-метилоксим

Стадія 1: Одержання (2S,4R)-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-гідрокси-піролідин-2-карбонової кислоти (сполука (IV) за Схемою 4)

4-гідрокси-L-пролін (0,670кг, 5,11моль, 0,67мас.од.), тетрагідрофуран (5,00л, 5,0об.од.) та воду (3,30л, 3,3об.од.) завантажували у скляний апарат із фланцем місткістю 20л. Додавали до суміші краплями триетиламін (2,570л, 2,57об.од.) із такою швидкістю, щоб температура підтримува-

лася в межах від 10°C до 15°C, і охолоджували одержану суміш до 0-5°C. В окремий скляний апарат завантажували 1,1'-біфеніл-4-карбонілхлорид (1,00кг, 3,78моль, 1,0мас.од.) та тетрагідрофуран (5,00л, 5,0об.од.), перемішували одержану суспензію протягом 5-10хв і додавали її до реакційної суміші протягом 40-50хв, забезпечуючи підтримання температури в межах від 0°C до 10°C. Підігрівали реакційну суміш до 15-25°C протягом 60-120хв, і підтримували її температуру в межах від 15°C до 25°C до завершення реакції за даними ТШХ аналізу (дихлорметан:метанол:оцтова кислота, 90:10:1; візуалізація в УФ світлі; R<sub>f</sub> продукту 0,13). Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском при 35-40°C, додавали до залишку воду (8,00л, 8,0об.од.) та етилацетат (5,00л, 5,0об.од.) і перемішували суміш протягом 5-10хв. Розділяли шари, водну фазу підкислювали до pH 1 шляхом швидкого додавання водного розчину хлористоводневої кислоти (6М, приблизно 900мл, 0,9об.од.), і одержану суспензію охолоджували до 0-10°C протягом 40-50хв. Відділяли осад фільтруванням, суспендували виділену тверду речовину у теплій воді (35-60°C, 5,00л, 5,0об.од.) протягом 10-25хв і відділяли тверду фазу фільтруванням. Ще раз повторювали операцію суспендування у гарячій воді, як описано вище. Одержану тверду речовину об'єднували з відповідним продуктом, одержаним із другої операції синтезу, проведеної з тими самими кількостями реагентів, завантажували у скляний апарат із фланцем місткістю 20л, додавали ацетон (10,00л, 5,0об.од.), нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником до кипіння і витримували при кипінні (приблизно при 65°C) протягом 10-20хв. Давали суміші охолонути до 15-25°C, перемішували при 15-25°C протягом 12-18год, охолоджували до 0-5°C і витримували при цій температурі для визрівання протягом 60хв. Відділяли осад фільтруванням і промивали сумішшю етилацетату з ацетоном (1:1, 4,00л, 2об.од.). Осад на фільтрі сушили досуха просмоктуванням повітря і додатково сушили у вакуумі при 40-45°C до незмінної маси, одержуючи (2S,4R)-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-гідрокси-піролідин-2-карбонову кислоту у вигляді бежевої твердої речовини. Фільтрати концентрували під зниженим тиском до об'єму приблизно 3,00л і одержували додаткову кількість матеріалу, який відділяли фільтруванням, промивали сумішшю етилацетату з гептаном (1:1, 2х4,00л, 2х2об.од.) і сушили на фільтрі просмоктуванням повітря. Після висушування у вакуумі при 40-45°C до незмінної маси одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини. Загальна кількість: 2,616кг, вихід: 91,9%.

Стадія 2: Одержання (2S)-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-оксо-піролідин-2-карбонової кислоти (сполука (V) за Схемою 5)

(2S,4R)-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-гідрокси-піролідин-2-карбонову кислоту (0,806кг, 1,0мас.од.) та диметилсульфоксид (5,00л, 6,25об.од.) завантажували у скляний апарат із фланцем місткістю 20л і перемішували в атмосфері азоту до досягнення повного розчинення. Одержаний розчин охолоджували до 10-15°C і додавали до нього триетиламін (2,40л, 3,0об.од.)

із такою швидкістю, щоб внутрішня температура суміші залишалася в межах від 10°C до 20°C. Додавали до реакційної суміші частинами комплекс піридину з триоксидом сірки (1,224кг, 1,53мас.од.) так, щоб внутрішня температура суміші залишалася в межах від 10°C до 25°C. Перемішували суміш при 15-25°C до завершення реакції за даними ТШХ аналізу (дихлорметан:метанол:оцтова кислота 90:10:1;  $R_f$  продукту 0,28), як правило, протягом 1-3год. Охолоджували реакційну суміш до 0-10°C і гасили водним розчином хлористоводневої кислоти (3М, 6,460л, 8,0об.од.), підтримуючи температуру нижче 30°C. Додавали тетрагідрофуран (2,00л, 2,5об.од.) та етилацетат (2,00л, 2,5об.од.), розділяли шари, екстрагували водну фазу сумішшю тетрагідрофурану з етилацетатом (1:1, 4,00л, 5,0об.од.). Об'єднані органічні фази промивали водним розчином хлористоводневої кислоти (1М, 2х1,60л, 2х2,0об.од.) та насиченим розсолем (1,60л, 2,0об.од.). До органічної фази додавали активне вугілля (160г, 0,2мас.од.), одержану суспензію нагрівали зі зворотним холодильником до кипіння і витримували при кипінні (65-70°C) протягом 0,5год. Охолоджували реакційну суміш до 20-30°C, додавали сульфат магнію (375г, 0,5мас.од.), перемішували протягом 10хв і фільтрували суміш через целіт. Твердий залишок промивали етилацетатом (2х0,800л, 2х1,0об.од.), і об'єднані фільтрати концентрували під зниженим тиском при 40-45°C, одержуючи вказану в заголовку сполуку (2S)-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-оксо-піролідін-2-карбонovou кислоту у вигляді в'язкого оранжевого масла (0,769кг, вихід: 96,0%). Цей матеріал використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3: Одержання (2S)-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксііміно)-піролідін-2-карбоновой кислоти (сполука (VII) за Схемою 6)

Неочищений (2S)-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-охопіролідін-2-карбонова кислота (1,550кг, 5,01моль, 1,0мас.од.), гідрохлорид О-метилгідроксиламіну (0,620кг, 7,42моль, 0,40мас.од.) та дихлорметан (12,40л, 8,0об.од.) завантажували у скляний апарат із фланцем місткістю 20л і охолоджували до 0-5°C. Додавали до реакційної суміші триетиламін (1,752л, 1,13об.од.) на протязі 45-60хв так, щоб внутрішня температура залишалася в межах від 0°C до 10°C. Підігрівали реакційну суміш до 15-25°C і витримували при температурі в цьому діапазоні до завершення реакції (як правило, 12-18год) за даними ТШХ аналізу (дихлорметан:метанол:оцтова кислота 90:10:1, візуалізація в УФ світлі;  $R_f$  продукту 0,27 та 0,35 відповідно для Z- та E-ізомерів). Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском при 40-45°C, залишок розчиняли в етилацетаті (12,40л, 8,0об.од.) і промивали водним розчином хлористоводневої кислоти (2М, 2х4,650л, 2х3,0об.од.). Водні промивні розчини об'єднували і піддавали зворотній екстракції етилацетатом (4,650л, 3,0об.од.). Органічні екстракти об'єднували і промивали насиченим розсолем (4,650л, 3,0об.од.), сушили над сульфатом магнію (770г, 0,5мас.од.), фільтрували, і осад на фільтрі промивали етилацетатом (4,650л, 3,0об.од.). Фільтрати концентрували під зниженим тиском при 40-45°C, одержуючи

бежеву тверду речовину. Цей неочищений продукт суспендували в етилацетаті (3,10л, 2,0об.од.) при 15-20°C, протягом 15хв додавали циклогексан (12,40л, 8,0об.од.), і одержану суспензію охолоджували до 0-5°C і витримували при цій температурі протягом 1год для визрівання. Осад відділяли фільтруванням, промивали сумішшю етилацетату з циклогексаном (1:2; 4,650л, 3,0об.од.) і сушили у вакуумі при 40-45°C до незмінної маси, одержуючи вказаний у заголовку продукт у вигляді бежевої твердої речовини (1,132кг, вихід: 66,8%).

Фільтрати після виділення (з 9 операцій проведення вищевказаної реакції) об'єднували і концентрували під зниженим тиском при 40-45°C. Залишок (приблизно 1,00кг) суспендували в гарячому (70-75°C) етилацетаті (7,00л), охолоджували до 0-5°C і витримували при цій температурі протягом 2год для визрівання, фільтрували, і відділену тверду речовину сушили у вакуумі при 40-45°C до незмінної маси, одержуючи додаткову кількість (2S)-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксііміно)піролідін-2-карбоновой кислоти (0,732кг, 4,9% теоретичної кількості).

Стадія 4а: Одержання (2S)-1-(біфеніл-4-карбоніл)-5-[3-(2-триетилсиланіл-оксіетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піролідін-3-он-О-метилоксиму (сполука (Ib) за Схемою 7)

(2S)-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-(метоксііміно)піролідін-2-карбонovou кислоту (0,560кг, 1,0мас.од.) та тетрагідрофуран (8,40л, 15,0об.од.) завантажували у скляний апарат із фланцем місткістю 20л і охолоджували до 0-5°C. Додавали частинами карбонілдіімідазол (0,280кг, 0,5мас.од.) так, щоб внутрішня температура суміші залишалася в межах від 0°C до 10°C. Реакційну суміш підігрівали до 15-20°C і перемішували до завершення реакції (1-2год) за даними ТШХ аналізу (етилацетат, візуалізація в УФ світлі). Потім додавали однією порцією N-гідрокси-3-триетилсиланіл-оксіпропіонамідин (0,381кг, 0,68мас.од., 1,0екв., скореговано на вміст силанолу) у вигляді розчину в тетрагідрофурані (2,80л, 5,0об.од.), і продовжували перемішування при 15-25°C при контролі протікання реакції методом ТШХ (етилацетат, візуалізація в УФ світлі). Завершення реакції було виявлено через 1год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском при 40-45°C, і залишок об'єднували з відповідними продуктами з двох операцій синтезу, проведених із тими самими кількостями реагентів. До об'єданого матеріалу додавали піридин (5,040л, 3об.од.), одержану суміш нагрівали до 85-90°C і витримували при цій температурі до завершення циклізації за даними аналізу РХВЕ. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском при 40-45°C, темний маслянистий залишок обробляли етилацетатом (16,80л, 10об.од.) і промивали 25% водним розчином лимонної кислоти (3х5,00л, 3х3,0об.од.). Водні екстракти об'єднували і піддавали зворотній екстракції етилацетатом (5,00л, 3об.од.), об'єднані органічні фази промивали розсолем (5,00л, 3,0об.од.), сушили над сульфатом магнію (1,680кг, 1мас.од.), фільтрували, і осад на фільтрі промивали етилацетатом (1,70л). Об'єднані фільтрати концентрували під зниженим тиском при 40-45°C, і одержували неочищений (2S)-1-(біфеніл-4-карбоніл)-5-[3-

(2-триетилсиланілоксетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піролідін-3-он-О-метилоксим у вигляді коричневого масла, яке використовували без додаткового очищення (2,796кг, 108%).

Стадія 4b: Одержання (2S)-1-(біфеніл-4-карбоніл)-5-[3-(2-гідроксіетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піролідін-3-он-О-метилоксиму

Неочищений (2S)-1-(біфеніл-4-карбоніл)-5-[3-(2-триетилсиланілоксетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піролідін-3-он-О-метилоксим (1,398кг, 1,0мас.од.) у вигляді розчину в тетрагідрофурані (6,990л, 5,0об.од.) обробляли 1% водним розчином трифтороцтової кислоти (3,495л, 2,5об.од.). Аналіз ТШХ (етилацетат; візуалізація в УФ світлі;  $R_f$  продукту 0,35 та 0,48 відповідно для Z- та E-ізомеру) посвідчив завершення реакції через 30 хв. Доводили реакційну суміш до рН 7 насиченим водним розчином бікарбонату натрію (1,00, 0,72об.од.) і додавали етилацетат (6,990л, 5об.од.). Розділяли шари, органічну фазу промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2,796л, 2,0об.од.), водні промивні розчини об'єднували і піддавали зворотній екстракції етилацетатом (2,796л, 2,0об.од.). Органічні екстракти об'єднували, промивали розсолем (4,794л, 3об.од.), сушили над сульфатом магнію (1,164кг, 0,75мас.од.), фільтрували, і осад на фільтрі промивали етилацетатом (2x0,699л, 2x0,5об.од.). Об'єднані фільтрати концентрували під зниженим тиском при 40-45°C, і одержували маслянистий залишок, який об'єднували з відповідним залишком, одержаним із другої операції синтезу з тими самими кількостями реагентів. Загальна кількість неочищеного продукту: 2,592кг. Неочищений матеріал розчиняли в ацетонітрилі (2,592л, 1об.од.), додавали гептан (26,00л, 10об.од.), одержаний розчин нагрівали до 45-55°C і витримували при цій температурі протягом 30хв. Нижній ацетонітрильний шар відділяли, додавали при інтенсивному перемішуванні до трет-бутилметилового простого ефіру (56,00л, 22об.од.), охолоджували суміш до 0-5°C і витримували для визрівання при цій температурі 1-2год, фільтрували і концентрували під зниженим тиском при 40-45°C, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини (2,037кг, 93,3%).

Приклад 2a: (3E,5S)-5-[3-(2-гідроксіетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-он-О-метилоксим; (3Z,5S)-5-[3-(2-гідроксіетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-он-О-метилоксим

Стадія 1: Одержання (4R)-4-гідрокси-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-карбоніл]-L-проліну (сполука (IV) за Схемою 4)

4-гідрокси-X-пролін (0,625мас.од.) та воду (3,3об.од.) завантажували у скляний апарат із фланцем місткістю 20л. Додавали до суміші краплями триетиламін (2,42об.од.) з такою швидкістю, щоб температура підтримувалася в межах від 10°C до 20°C. Додавали тетрагідрофуран (5,0об.од.), і реакційну суміш охолоджували до 0-5°C. В окремий скляний апарат завантажували хлорангідрид 2'-метил-1,1'-біфеніл-4-карбонової кислоти (1,0мас.од.) та тетрагідрофуран (5,0об.од.), перемішували протягом 5-10хв і дода-

вали до реакційної суміші, забезпечуючи підтримання температури в межах від 0°C до 10°C. Підігрівали реакційну суміш до 15-25°C протягом 60-120хв і підтримували її температуру в межах від 15°C до 25°C до завершення реакції за даними ТШХ аналізу. Одержану суміш концентрували у вакуумі при 35-40°C, додавали до залишку воду (10,0об.од.) та етилацетат (5,0об.од.), і перемішували суміш протягом 5-10хв. Розділяли шари, водну фазу підкислювали до рН 1 водним розчином хлористоводневої кислоти (6М, приблизно 3,0об.од.), одержану суспензію охолоджували до 0-10°C і витримували при цій температурі для визрівання протягом 25-40хв. Відділяли осад фільтруванням, переносили тверду речовину у придатний скляний апарат із фланцем і суспендували у нагрітій (35-60°C) воді (5,0об.од.) протягом 10-25хв. Відділяли тверду фазу фільтруванням і ще раз повторювали операцію суспендування у гарячій воді, як описано вище. Після другої операції суспендування твердий продукт сушили азеотропним способом із толуолом (2x5,0об.од.) при 40-50°C. Додавали до залишку етилацетат (2,5об.од.) та гептан (2,5об.од.), одержану суспензію охолоджували до 0-5°C і витримували при цій температурі для визрівання протягом 30-40хв, фільтрували, відділену тверду речовину промивали попередньо охолодженою (0-5°C) сумішшю етилацетату з гептаном (1:1, 2,0об.од.) і сушили у вакуумі при 30-40°C до незмінної маси, одержуючи (4R)-4-гідрокси-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-пролін у вигляді білої твердої речовини. Вихід: 85,9%.

Стадія 2: Одержання 1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-4-оксо-L-проліну (сполука (V) за Схемою 5)

(4R)-4-гідрокси-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-1-пролін (продукт зі Стадії 1, 1,0мас.од.) та диметилсульфоксид (2,5об.од.) завантажували у скляний апарат із фланцем місткістю 20л. Суміш нагрівали до 35-40°C і витримували при цій температурі до досягнення повного розчинення. Одержаний розчин охолоджували до 5-10°C в атмосфері азоту і додавали до нього триетиламін (3,0об.од.) з такою швидкістю, щоб температура залишалася в межах від 5°C до 20°C. В окремий скляний апарат завантажували комплекс піридину з триоксидом сірки (1,47мас.од.) та диметилсульфоксид (4,9об.од.), перемішували протягом 5-10хв і додавали до реакційної суміші, забезпечуючи підтримання температури в межах від 15°C до 25°C. Реакційну суміш перемішували при 15-25°C до завершення реакції за даними РХВЕ аналізу (як правило, 1-3год). Охолоджували вміст апарата до 0-10°C і гасили водним розчином хлористоводневої кислоти (3М, 8об.од.), підтримуючи температуру нижче 30°C. Потім додавали тетрагідрофуран (5,0об.од.) та гептан (1,0об.од.), розділяли шари, екстрагували водну фазу тетрагідрофураном (2x5,0 об.од.), об'єднані органічні фази промивали водним розчином хлористоводневої кислоти (1М, 2x2,0об.од.) та насиченим сольовим розчином (2x2,0об.од.). Водні промивні розчини об'єднували, і піддавали зворотній екстракції тетрагідрофураном (2x1,0об.од.), органічні фази об'єднували, сушили над сульфатом магнію (3мас.од.)

і фільтрували. Осад на фільтрі промивали тетрагідрофураном (1,0об.од.), і фільтрати концентрували у вакуумі при 40-45°C, одержуючи світло-коричневу піну. До цього залишку додавали етилацетат (10,0об.од.), суміш перемішували протягом 5-10хв, і розчинник видаляли у вакуумі при 40-45°C. Залишок переносили у скляний апарат, додавали етилацетат (8,0об.од.), і суміш нагрівали зі зворотним холодильником до кипіння. Додавали до суміші суспензію активного вугілля (0,14мас.од.) в етилацетаті (5,0об.од.), відновлювали умови кипіння зі зворотним холодильником і витримували суміш у цих умовах протягом 20-30хв. Охолоджували суміш до 40-45°C, фільтрували, промивали осад на фільтрі етилацетатом (2,5об.од.), і фільтрати концентрували до об'єму 2,5-3,0об.од. у вакуумі при 0-45°C. Одержану суспензію розводили етилацетатом (0,5об.од.) і нагрівали зі зворотним холодильником. Додавали гептан (3,0об.од.), і суміші давали охолоджуватися до 15-25°C протягом 1-2год. Одержану суспензію додатково охолоджували до 0-5°C протягом 2-3год, фільтрували і осад на фільтрі промивали попередньо охолодженою (0-5°C) сумішшю етилацетату з гептаном (1:1, 1,0об.од.), а потім гептаном (5,0об.од.). Виділену тверду речовину сушили у вакуумі при 40-45°C, і одержували 1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-4-оксо-L-пролін у вигляді злегка забарвленої твердої речовини. Вихід: 60,3%.

Стадія 3: Одержання 4-метоксіміно-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-проліну (сполука (VII) за Схемою 6)

1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-4-оксо-L-пролін (продукт зі Стадії 2, 1,0мас.од.), гідрохлорид О-метил-гідроксиламіну (0,285мас.од.) та дихлорметан (20об. од.) завантажували у скляний апарат із фланцем місткістю 20л і охолоджували до 0-5°C. Додавали в апарат триетиламін (0,91об.од.) з такою швидкістю, щоб температура залишалася в межах від 0°C до 10°C, підігрівали реакційну суміш до 15-25°C і витримували при температурі в цьому діапазоні протягом 16-20год. Концентрували реакційну суміш у вакуумі при 40-45°C, залишок розчиняли в етилацетаті (10,0об.од.) і промивали водним розчином хлористоводневої кислоти (1М, 2х5,0об.од.). Водні промивні розчини об'єднували і піддавали зворотній екстракції етилацетатом (5,0об.од.), органічні екстракти об'єднували і промивали насиченим розсолом (10,0об.од.), сушили над сульфатом магнію (0,5мас.од.), фільтрували, і осад на фільтрі промивали етилацетатом (5,0об.од.). Фільтрати концентрували у вакуумі при 40-45°C, і одержували 4-метоксіміно-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-1-пролін у вигляді очікуваної суміші E:Z ізомерів.

Стадія 4а: Одержання (3EZ,5S)-1-[1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-5-(3-{2-[триетилсиліл)оксі]етил}-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піролідін-3-он-О-метилоксиму (сполука (Ib) за Схемою 7)

Розчин 4-метоксіміно-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-проліну (80,0г, 227,02ммоль, 1,00екв.) у тетрагідрофурані (1,00л) охолоджували до температури в масі 0-5°C. Дода-

вали частинами карбонілдіімідазол (38,65г, 238,37ммоль, 1,05екв.) так, щоб внутрішня температура суміші залишалася в межах від 0°C до 5°C. Реакційну суміш підігрівали і перемішували при 20-25°C (2-3год) за даними аналізу RXBE (гасіння 2,0М метанольним розчином аміаку). Потім додавали краплями N-гідрокси-3-триетилсиланіл-оксипропіонамідин (81,25г, 238,37ммоль, 1,05екв., скореговано на вміст силанолу) у вигляді розчину в тетрагідрофурані (330мл) так, щоб внутрішня температура суміші залишалася в межах від 20°C до 25°C, і продовжували перемішування при 20-25°C при контролі протікання реакції методом RXBE. Завершення реакції було виявлено через 18год. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском при 40-45°C. До одержаного матеріалу додавали піридин (500мл), і одержаний розчин нагрівали до 85-90°C і витримували при цій температурі до завершення циклізації за даними аналізу RXBE (2-3год). Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском при 40-45°C, темний маслянистий залишок обробляли етилацетатом (1,00л) і промивали 25% водним розчином лимонної кислоти (3х400мл). Водні екстракти об'єднували і піддавали зворотній екстракції етилацетатом (250мл), об'єднані органічні фази промивали розсолом (1,00л), сушили над сульфатом магнію, фільтрували, і осад на фільтрі промивали етилацетатом. Об'єднані фільтрати концентрували під зниженим тиском при 40-45°C, і одержували неочищений (3EZ,5S)-1-[1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-5-(3-{2-[триетил-силіл)оксі]етил}-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піролідін-3-он-О-метилоксиму у вигляді коричневого масла, яке використовували без додаткового очищення (126,04г, 104%).

Стадія 4b: Одержання (3Z,5S)-5-[3-(2-гідроксіетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-3-піролідін-он-О-метилоксиму

Неочищений (3EZ,5S)-1-[1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-5-(3-{2-[триетил-силіл)оксі]етил}-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піролідін-3-он-О-метилоксим (126,04г) об'єднували з матеріалом, одержаним із другої операції синтезу з аналогічними кількостями реагентів (загальна кількість: 257,8г, 482,11ммоль, 1,0екв.). Додавали ацетонітрил (1,29л, 5,0об.од.), і одержаний розчин обробляли 5% водним розчином трифтороцтової кислоти (1,065л). Аналіз методом РХ/МС посвідчив завершення реакції після перемішування протягом ночі. Додавали до реакційної суміші бікарбонат натрію (48,5г, 1,2екв.) і перемішували протягом 5хв. Продукт екстрагували етилацетатом (3х500мл), об'єднані екстракти промивали напівнасиченим розсолом (3х300мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском при 40-45°C, одержуючи залишок, який містив дві фази - маслоподібну та тверду. Цей залишок знов розчиняли у ацетонітрилі (1,00л), промивали гептаном (3х200мл), відділяли і концентрували під зниженим тиском при 40-45°C, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневого масла (183,9г, 90,7% теоретичної кількості).

Очищення одержаного продукту (суміші E/Z ізомерів) виконували на колонці (Novasep, діоксид кремнію, 40-63мкм; EtOAc/циклогексан = 2:3, потім

чистий етилацетат), а потім додатковим хроматографуванням (Novasep, діоксид кремнію, 15-25мкм; EtOAc/циклогексан = 1:1). Ці дві стадії очищення забезпечили видалення більшої частини побічних продуктів з одержанням блідо-жовтого масла. Після третього хроматографування в умовах, описаних для другого хроматографування, одержували чистий Z-ізомер у вигляді безбарвного масла, яке містило 5-10% відповідного кетону. Після розчинення у суміші тетрагідрофурану з дихлорметаном (1:4, загальна кількість 70б.од.), оброблення прищепленням до полімеру трисаміном (1г на 4,5г Z-ізомеру) протягом 24-48год, фільтрування та концентрування під зниженим тиском при 40-45°C одержано (3Z,5S)-5-[3-(2-гідроксіетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-3-піролідинон-О-метилоксим у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (вихід у межах 30-35%).

Приклад 3: (3EZ,5S)-1-[(1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-5-[5-[(диметиламіно)-метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-3-піролідинон-О-метилоксим: (3Z,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-іл)карбоніл]-5-[5-[(диметиламіно)-метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-3-піролідинон-О-метилоксим: (3E,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-іл)карбоніл]-5-[5-[(диметиламіно)-метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-3-піролідинон-О-метилоксим

У цьому прикладі стадія 1, стадія 2 та стадія 3 ідентичні відповідним стадіям у Прикладі 2.

Стадія 4а: Одержання (2S,4Z)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-іл)карбоніл]-4-(метоксііміно)-2-піролідинкарбонітрилу (сполука (VIIa) за Схемою 7)

У тригорлій колбі місткістю 6л охолоджували до -20°C в атмосфері азоту (2S)-1-(біфеніл-4-іл)карбоніл)-4-(метоксііміно)-піролідін-2-карбонову кислоту (151,95г; 449,39ммоль; 1,00екв.) у безводному THF (2500,00мл), після чого додавали триетиламін (62,46мл; 449,39ммоль; 1,00екв.) (при цьому температура підвищувалася до -15°C). Розчин перемішували протягом 10хв, і знижували температуру до -35°C. Додавали до розчину протягом 10хв етилхлорформіат (42,78мл; 449,39ммоль; 1,00екв.), підтримуючи температуру -35°C. Реакційну суміш перемішували протягом 2год, даючи температурі підвищуватися до -20°C. Додавали додатково 4мл етилхлорформіату краплями протягом 5хв, і реакційну суміш перемішували при -20°C протягом 30хв. Одержували насичений розчин аміаку в THF шляхом пропускання аміаку через 500мл безводного THF протягом 20хв при -60°C в атмосфері азоту у тригорлій колбі місткістю 2л. За допомогою крапельної лійки додавали розчин аміаку до реакційної суміші, підтримуючи температуру нижче -25°C. Давали розчину нагрітись до кімнатної температури протягом 3год, і перемішували реакційну суміш протягом ночі. Охолоджували реакційну суміш до 10°C, і додавали краплями додатково 250мл насиченого розчину аміаку в THF при -60°C протягом 10хв. Потім реакційну суміш перемішували, даючи їй нагрітись до кімнатної температури. Після 3год перемішування у реакційну суміш пропускали аміак при температурі 15°C протягом 10хв. Концентрували реакційну суміш у вакуумі до об'єму 1л. Одержану суспензію фільтрували, і залишок промивали 0,1-н. NaOH.

Тверду речовину промивали водою і сушили, одержуючи (2S,4Z)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-іл)карбоніл]-4-(метоксііміно)-2-піролідинкарбоксамід (102,10г; 67,34%). У тригорлій колбі місткістю 3л перемішували (2S,4Z)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-іл)карбоніл]-4-(метоксііміно)-2-піролідинкарбоксамід (102,10г; 302,63ммоль; 1,00екв.) та толуол-4-сульфонілхлорид (86,54г; 453,94ммоль; 1,50екв.) у піридині (1500,00мл) при 80°C протягом ночі до завершення реакції. Леткі компоненти видаляли у вакуумі, а залишок розчиняли у ДХМ (1л). Органічну фазу промивали 1-н. HCl (2x500мл), а потім насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (1x500мл). Органічну фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували, одержуючи чорний залишок (178г). Цей залишок змішували з ДХМ (350мл), і одержану суспензію фільтрували, одержуючи порошок кремового кольору. Фільтрат вводили у хроматографічну колонку (Novasep) (дихлорметан) для очищення. Фракції, що становили інтерес, об'єднували і концентрували, одержуючи коричневий залишок, який об'єднували з попередньо виділеною твердою речовиною (кремовим порошком). Об'єднані тверді продукти розводили метил-трет-бутиловим простим ефіром (500мл), одержану суспензію фільтрували і промивали метил-трет-бутиловим простим ефіром, і одержували (2S,4Z)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-іл)карбоніл]-4-(метоксііміно)-2-піролідинкарбонітрил (60,00г; 62,08%).

Стадія 4b: Одержання (3EZ,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-іл)карбоніл]-5-[5-[(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-3-піролідинон-О-метилоксиму; (3Z,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-іл)карбоніл]-5-[5-[(диметил-аміно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-3-піролідинон-О-метилоксиму; (3E,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-іл)карбоніл]-5-[5-[(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-3-піролідинон-О-метилоксиму

У тригорлій колбі місткістю 2л до (2S,4Z)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-іл)карбоніл]-4-(метоксііміно)-2-піролідинкарбонітрилу (59,10г; 185,06ммоль; 1,00екв.) та гідрохлориду гідроксиламіну (15,43г; 222,07ммоль; 1,20екв.) в EtOH (1200,00мл) додавали краплями при кімнатній температурі протягом 5хв триетиламін (30,87мл; 222,07ммоль; 1,20екв.). Потім реакційну суміш перемішували при 80°C протягом ночі до завершення реакції. Давали суміші охолотитися до кімнатної температури і видаляли EtOH у вакуумі. До суміші додавали воду (1л), і суспензію фільтрували. Для видалення побічних продуктів твердий матеріал двічі промивали ацетонітрилом (2x100мл), потім діетиловим ефіром (1x100мл), і одержували продукт із чистотою 75%. Після сушіння у вакуумі при кімнатній температурі одержували (2S,4Z)-1-(біфеніл-4-карбоніл)-N'-гідрокси-4-(метоксііміно)-піролідін-2-карбоксимідамід (55,06г; 84,43%).

До суспензії (2S,4Z)-1-(біфеніл-4-карбоніл)-N'-гідрокси-4-(метоксііміно)-піролідін-2-карбоксимідаміду (11,5г; 32,63ммоль; 1,00екв.), 4-диметиламіно-піридину (4,78г; 39,16ммоль; 1,20екв.), N,N-диметилгліцину (= R<sup>7</sup>-COOH; 4,04г; 39,16ммоль; 1,20екв.) у 1000мл суміші ДХМ/ДМФ (1:1), додавали гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (6,88г; 35,90ммоль; 1,10екв.). Одержану суспензію беже-

вого кольору перемішували при кімнатній температурі. Перемішування продовжували протягом ночі. Розчинник видаляли під зниженим тиском, коричневий маслянистий залишок розчиняли в дихлорметані, двічі промивали 5% лимонною кислотою (для розшарування емульсії необхідно додати розсіл) і двічі насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували під зниженим тиском, одержуючи 12,45г коричнево-жовтої твердої речовини. Цю речовину ділили на три однакові частини (приблизно по 4,15г), кожну таку порцію розчиняли у 500мл піридину, і одержані розчини нагрівали ( $E_T=120^\circ\text{C}$ ) протягом ночі до завершення реакції. Ці розчини об'єднували, піридин видаляли у вакуумі, залишок розчиняли у ДХМ, промивали двічі 5% лимонною кислотою (розділення шарів було можливе тільки після додання розсолу внаслідок утворення емульсії), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і випарювали під зниженим тиском, одержуючи 12,9г чорного масла. Цей неочищений продукт піддавали попередньому очищенню шляхом фільтрування через шар сорбенту (діоксид кремнію; дихлорметан/ $\text{MeOH}$  = 95:5), і одержували 10,67г коричневого масла.

Очищення одержаного продукту (суміші E/Z ізомерів) виконували на колонці (із застосуванням звичайного діоксиду кремнію;  $\text{EtOAc}$ /циклогексан = 9:1). Перша стадія очищення забезпечила повне видалення усіх побічних продуктів та одержання продукту у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (6,73г). Після другої стадії очищення у тих самих умовах одержано чистий Z-ізомер: (3Z,5S)-1-[(1,1'-біфеніл)-4-ілкарбоніл]-5-{5-[(диметиламіно)-метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}-3-піролідин-О-метилоксим (4,937г; 36%).

Приклад 3a: (3EZ,5S)-5-{5-[(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-піролідин-О-метилоксим; (3Z,5S)-5-{5-[(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-піролідин-О-метилоксим: (3E,5S)-5-{5-[(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-піролідин-О-метилоксим

У цьому прикладі стадія 1, стадія 2 та стадія 3 ідентичні відповідним стадіям у Прикладі 2a.

Стадія 4a: Одержання (2S,4EZ)-4-(метоксііміно)-1-[2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-2-карбонітрилу (сполука (VIIa) за Схемою 7)

У тригорлій колбі місткістю 6л охолоджували в атмосфері азоту 4-метоксііміно-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-пролін (150,00г; 425,66ммоль; 1,00екв.) у безводному THF (2,5л) до  $-25^\circ\text{C}$ , після чого додавали триетиламін (80,11мл; 576,30ммоль; 1,63екв.) (при цьому температура підвищувалася до  $-23^\circ\text{C}$ ). Розчин перемішували протягом 10хв, і знижували температуру до  $-40^\circ\text{C}$ . Додавали до розчину протягом 30хв етилхлорформіат (54,86мл; 576,30ммоль; 1,63екв.), підтримуючи температуру нижче  $-35^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішували протягом 2,5год, даючи температурі підвищуватися до  $-19^\circ\text{C}$ . Одержували суспензію оранжевого кольору. Одержували насичений розчин аміаку в THF шляхом пропускання аміаку через 500мл безводного THF протягом 20хв при -

$40^\circ\text{C}$  в атмосфері азоту у тригорлій колбі місткістю 1л. За допомогою крапельної лійки додавали розчин аміаку (400мл) до реакційної суміші, підтримуючи температуру нижче  $-25^\circ\text{C}$ . Давали розчин нагрітися до  $-20^\circ\text{C}$  протягом 1год, після чого було виявлено завершення реакції, і давали температурі підвищитися до кімнатної протягом ночі. Концентрували реакційну суміш у вакуумі до об'єму 200мл, залишок розводили 600мл метил-трет-бутилового простого ефіру (MTBE). Одержану суспензію фільтрували, і осад на фільтрі промивали MTBE (2x200мл), об'єднані фільтрати додатково розводили етилацетатом (400мл) і промивали водою (2x500мл). Водну фазу піддавали зворотній екстракції етилацетатом (300мл), об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під зниженим тиском, одержуючи (2S,4Z)-4-(метоксііміно)-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-L-пролінамід (163,64г; 109,4% теоретичної кількості). У подальшому продукт використовували без очищення. У тригорлій колбі місткістю 3л перемішували (2S,4EZ)-4-(метоксііміно)-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]-L-пролінамід (149,56г; 425,61ммоль; 1,00екв., розраховано на основі 100% виходу на попередній стадії) та толуюл-4-сульфонілхлорид (121,71г; 638,41ммоль; 1,50екв.) у піридині (1,5л) при  $80^\circ\text{C}$  до завершення реакції (4,5год). Леткі компоненти видаляли у вакуумі при  $40-45^\circ\text{C}$ , і залишок змішували з ДХМ (1л). Органічну фазу промивали 1-н.  $\text{HCl}$  (2x500мл), а потім насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (1x500мл). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи чорний залишок. Цей залишок змішували з ДХМ (350мл) і вводили у хроматографічну колонку (Novasep) (дихлорметан) для очищення. Фракції, що становили інтерес, об'єднували і концентрували, одержуючи коричневий залишок, який використовували без додаткового очищення. Вихід: (2S,4EZ)-4-(метоксііміно)-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-2-карбонітрил (136,80г; 65,83%).

Стадія 4b: Одержання (3EZ,5S)-5-{5-[(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-он-О-метилоксиму; (3Z,5S)-5-{5-[(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-он-О-метилоксиму; (3E,5S)-5-{5-[(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-3-он-О-метилоксиму

У тригорлій колбі місткістю 2л до (2S,4EZ)-4-(метоксііміно)-1-[2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідин-2-карбонітрилу (136,38г; 278,70ммоль; 1,00екв.) та гідрохлориду гідроксиламіну (27,11г; 390,18ммоль; 1,40екв.) в етанолі (1,5л) додавали краплями при кімнатній температурі протягом 5хв триетиламін (54,23мл; 390,18ммоль; 1,40екв.). Потім реакційну суміш перемішували при  $80^\circ\text{C}$  протягом ночі до завершення реакції. Давали суміші охолотитися до кімнатної температури, і видаляли етанол у вакуумі. До суміші додавали воду (1л), і суспензію фільтрували. Одержану тверду речовину промивали двічі ацетонітрилом (2x150мл) і сушили у вакуумі при кімнатній температурі, одержуючи (2S,4EZ)-N'-

гідрокси-4-(метоксііміно)-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-2-карбоксимідамід (52,00г; 50,92%).

До суспензії (2S,4EZ)-N'-гідрокси-4-(метоксііміно)-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-2-карбоксимідаміду (19,00г; 51,85ммоль; 1,00екв.), 4-диметиламіно-піридину (7,60г; 62,22ммоль; 1,20екв.), N,N-диметилгліцину (= R<sup>7</sup>-COOH; 6,42г; 62,22ммоль; 1,20екв.) у 1,8л суміші ДХМ/ДМФ (1:1), додавали гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (10,93г; 57,04ммоль; 1,10екв.). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, причому утворювався розчин. Розчинник видаляли під зниженим тиском, залишок розчиняли у дихлорметані, двічі промивали 5% лимонною кислотою і двічі насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували під зниженим тиском, одержуючи 24,57г аморфної твердої речовини коричневатого кольору. Цю речовину ділили на п'ять однакових частин (приблизно по 4,91г), кожну таку порцію розчиняли у 200мл піридину, і одержані розчини нагрівали (ET=120°C) протягом ночі до завершення реакції. Ці розчини об'єднували, піридин видаляли у вакуумі, і одержаний залишок піддавали попередньому очищенню хроматографією (Novasep, 100% етилацетат), і одержували коричневе масло (10,28г). Після очищення флеш-хроматографією в тих самих умовах одержано жовте масло (2,62г), яке повторно очищали в тих самих умовах, і одержували вказану в заголовку сполуку у формі чистого Z-ізомеру: (3Z,5S)-5-{5-[(диметиламіно)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}-1-[(2'-метилбіфеніл-4-іл)карбоніл]піролідін-3-он-О-метил-оксим (3,54г; 15%).

Приклад 4: (3Z/E,5S)-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-гідроксиметил-піролідін-3-он-О-метилоксим

У цьому прикладі стадія 1, стадія 2 та стадія 3 ідентичні відповідним стадіям у Прикладі 1.

Стадія 4: (4Z/E,2S)-метил-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-метоксііміно-піролідін-2-карбоксилат (естерифікація за Схемою 7)

4-метоксііміно-1-[(2'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)карбоніл]-L-пролін (1мас. од.), ацетон (10об.од.) та карбонат калію (1мас.од.) завантажували у колбу відповідної місткості в атмосфері азоту. Суміш охолоджували до температури в межах від 0°C до 10°C, і додавали диметилсульфат, підтримуючи температуру нижче 10°C. Нагрівали реакційну суміш до температури в межах від 16°C до 25°C і

витримували в цьому діапазоні температур до очікуваного завершення реакції (очікувана тривалість 1-2год). Суміш концентрували у вакуумі при 40-45°C. Додавали до залишку етилацетат (8об.од.) та воду (8об.од.), і розділяли шари. Органічну фазу промивали насиченим розсолон (8об.од.), а потім сушили над сульфатом натрію (2мас.од.). Суміш фільтрували, осад на фільтрі промивали етилацетатом (1об.од.), і фільтрати концентрували у вакуумі при 40-45°C. Залишок розчиняли у дихлорметані (1об.од.), і одержаний розчин ділили на дві рівні частини для хроматографування. Кожну порцію розчину очищали методом безводної флеш-хроматографії із застосуванням діоксиду кремнію (1,8мас.од.) при елююванні 25% (об'ємних) етилацетату в гептані (12об.од.), а потім 50% (об'ємних) етилацетату в гептані (12об.од.) для видалення неосновних домішок. Фракції з обох колонок, які містили продукт, об'єднували і концентрували у вакуумі при 40-45°C. Залишок розчиняли у THF (2,5об.од.) і знов концентрували у вакуумі при 40-45°C, одержуючи бажаний продукт (80-100%, 83-104% (мас.)).

Стадія 5: Одержання (3Z/E,5S)-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-5-гідроксиметил-піролідін-3-он-О-метилоксиму (відновлення у сполуку (Id) за Схемою 7)

(4Z/E,2S)-метил-1-(біфеніл-4-ілкарбоніл)-4-метоксііміно-піролідін-2-карбоксилат (1мас.од.), THF (4,7об.од.) та метанол (4,7об.од.) завантажували у колбу відповідної місткості. Одержаний розчин охолоджували до температури в межах від 0°C до 10°C в атмосфері азоту і додавали частинами боргідрид літію (0,1мас.од.), підтримуючи температуру нижче 20°C. Реакційну суміш перемішували при 16-25°C до завершення реакції за даними ТШХ (очікувана тривалість 2-3год). Гасили реакцію додаванням води (0,8об.од.), і концентрували суміш у вакуумі при 40-45°C. Додавали до залишку етилацетат (10об.од.) та воду (5об.од.), і розділяли шари. Водний шар піддавали зворотній екстракції етилацетатом (2об.од.). Органічні фази об'єднували і промивали 1M HCl (5об.од.), насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (5об.од.) та насиченим розсолон (5об.од.). Органічний розчин сушили над сульфатом магнію (2мас.од.). Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі при 40-45°C, одержуючи бажаний продукт (80-100%, 74-92% (мас.)). Неочищений продукт потім піддавали очищенню.