

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 685**

51 Int. Cl.:

C07D 207/273 (2006.01)

C07D 209/54 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2008 E 08792430 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2176220**

54 Título: **Derivados de pirrolidin-2-ona como moduladores de los receptores de andrógenos**

30 Prioridad:

07.08.2007 JP 2007205966

19.11.2007 JP 2007299658

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

07.06.2013

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME CHUO-KU
OSAKA-SHI OSAKA 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

HASUOKA, ATSUSHI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 406 685 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 pirrolidin-2-ona como moduladores de los receptores de andrógenos.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de amina cíclico útil como modulador de los receptores de andrógenos.

Antecedentes de la invención

Los andrógenos son segregados en los testículos y en la corteza suprarrenal, se unen a un receptor de andrógenos en órganos diana y muestran diversas actividades fisiológicas. Químicamente, cualquier andrógeno natural pertenece a la clase de esteroides C19. El andrógeno principal entre ellos es la testosterona que se segrega principalmente en los testículos, es captada en una célula diana y muestra fuerte actividad fisiológica. En las mujeres, la corteza suprarrenal es la principal fuente de suministro de andrógenos.

Los andrógenos están involucrados en el desarrollo y mantenimiento funcional de los órganos sexuales (próstata, vesículas seminales, epidídimo, conducto deferente, etc.), en la diferenciación sexual en la etapa embrionaria, en la formación de espermatozoides, en la expresión de los caracteres sexuales secundarios (inducción de masculinización, por ejemplo, el desarrollo músculo-esquelético, el tono de la voz, la distribución de la grasa, etc., y similares), en la estimulación de la síntesis de proteínas en el músculo y similares, en el metabolismo óseo, y similares. Por ello, la escasez de andrógenos debido a disfunción testicular, castración y similares da como resultado una insuficiencia en las acciones mencionadas más arriba, lo que conduce a diversas enfermedades y a una disminución de la CdV (calidad de vida). Para corregir esta situación, generalmente se emplea una terapia androgénica sustitutiva. Además de la testosterona, se han estudiado y se han puesto en uso práctico en situaciones clínicas ciertos andrógenos sintéticos que muestran un equilibrio diferente de la acción androgénica.

Por otro lado, cuando los andrógenos están involucrados en el avance de una enfermedad, se emplea una terapia de privación de andrógenos. Por ejemplo, en el cáncer de próstata dependiente de andrógenos, la castración y la administración de un agonista de GnRH reducen el nivel de testosterona y mejoran el efecto del tratamiento.

Para la terapia androgénica sustitutiva, generalmente se utilizan testosterona y andrógenos sintéticos. Sin embargo, éstos tienen un esqueleto esteroide, por lo que tienen efectos adversos sobre el hígado y muestran otros efectos de las hormonas esteroides. Por ello, un modulador de los receptores de andrógenos (particularmente un agonista) con esqueleto no esteroide se considera útil para la mejora de la patología provocada por la acción insuficiente de los andrógenos (hipogonadismo, trastorno climatérico en hombres, y similares) y se espera que la patología muestre mejoría por la acción de los andrógenos (osteoporosis y similares).

Se sabe que un derivado de naftaleno que posee un anillo de pirrolidina tiene excelente acción moduladora de los receptores de andrógenos (WO 2004/16576). Sin embargo, esta referencia no describe un derivado de pirrolidinobenceno con un sustituyente en la posición 3 del anillo de pirrolidina.

Si bien se conocen un derivado de benceno con un anillo de pirrolidina, que muestra una acción antiandrogénica (JP 2002-88073 A y WO 2005/090282), y un derivado de benceno que posee un anillo de pirrolidina, que se utiliza para tratar la osteoporosis y similares (WO 2005/108351), no se da a conocer un compuesto con un sustituyente en la posición 3 de un anillo de pirrolidina.

Descripción de la invención

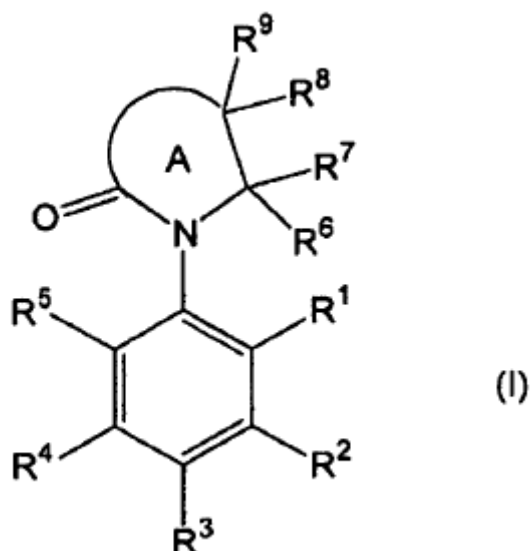
Problemas que se pretenden resolver con la invención

La presente invención está dirigida a proporcionar un compuesto que tiene una acción moduladora del receptor andrógeno más superior.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios intensos en vista de los problemas mencionados más arriba y han encontrado que un compuesto de aminobenceno cíclico representado por la fórmula (I) tiene inesperadamente una excelente acción moduladora de los receptores de andrógenos, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a [1] un compuesto representado por la fórmula (I)



en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

- 5 R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo alcoxi que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R³ es un grupo ciano;

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

- 10 R⁵ es un átomo de hidrógeno;

R⁶ es un átomo de hidrógeno;

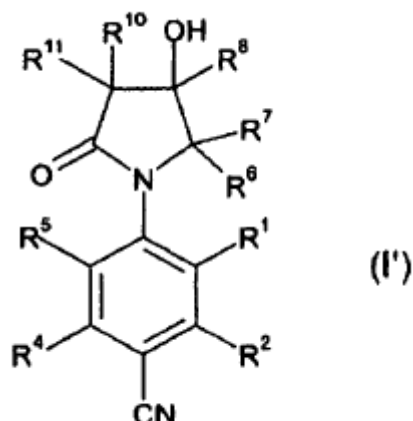
R⁷ es un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

- 15 R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R⁹ es un grupo hidroxil; y

- 20 El anillo A es un anillo de pirrolidina que opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un 1) átomo de halógeno, 2) un grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo hidroxil seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, hidroximetilo y 1-hidroxil-1-metiletilo, 3) un grupo alquenilo seleccionado del grupo que consiste en vinilo, alilo y 2-metilprop-2-en-1-ilo y 4) un grupo aralquilo, o un anillo de pirrolidina que forma un enlace espiro con cicloalcano C₃₋₆, o una sal del mismo.

[2] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, en el que la fórmula (I) es la fórmula (I')



en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

- 5 R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno o un grupo alcoxi que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno;

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R⁵ y R⁶ son cada uno un átomo de hidrógeno;

- 10 R⁷ es un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes; y

- 15 R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno es un 1) átomo de hidrógeno, 2) un átomo de halógeno, 3) un grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, isobutilo y 1-hidroxil-1-metiletilo, 4) 2-metil-prop-2-en-1-ilo o 5) un grupo aralquilo;

en este caso, R¹⁰ y R¹¹ pueden formar cicloalcano C₃₋₆ junto con el átomo de carbono adyacente.

[3] El compuesto del punto [2] mencionado más arriba, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6;

- 20 R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno o un grupo alcoxi que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno;

- 25 R⁷ es un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes seleccionado/s de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior y un grupo cicloalquilo C₃₋₆, o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes seleccionado/s de un átomo de halógeno y un grupo ciano;

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 o un grupo cicloalquilo C₃₋₆; y

- 30 R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno es un 1) átomo de hidrógeno, 2) un átomo de halógeno, 3) un grupo alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y isobutilo, 4) 2-metilprop-2-en-1-ilo, 5) un grupo aralquilo, o 6) 1-hidroxil-1-metiletilo (en este caso, R¹⁰ y R¹¹ opcionalmente forman ciclopropano junto con el átomo de carbono adyacente).

[4] 4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo, o una sal del mismo.

[5] 2-cloro-4-[(4S, 5S)-4-hidroxi-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo, o una sal del mismo.

[6] 4-[(4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo, o una sal del mismo.

- [7] 2-cloro-4-[(2S,3S,4S)-2-etil-3-hidroxi-4-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo, o una sal del mismo.
- [8] 2-cloro-4-[(4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo, o una sal del mismo.
- [9] 4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo.
- [10] 2-cloro-4-[(4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo.
- 5 [11] 4-[(4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo.
- [12] 2-cloro-4-[(2S,3S,4S)-2-etil-3-hidroxi-4-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo.
- [13] 2-cloro 4-[(4R, 5S) -5-etil-3, 3-difluoro-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo.
- [14] Un agente farmacéutico que comprende el compuesto del punto [1] mencionado más arriba.
- 10 [15] El agente farmacéutico del punto [14] mencionado más arriba que es un modulador de los receptores de andrógenos.
- [16] El agente farmacéutico del punto [14] mencionado más arriba, que es un agonista de los receptores de andrógenos.
- [17] El agente farmacéutico del punto [14] mencionado más arriba, que es un modulador de los receptores de andrógenos selectivo de tejido.
- 15 [18] El agente farmacéutico del punto [14] mencionado más arriba, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico en hombres, debilidad, caquexia u osteoporosis.
- [19] El agente farmacéutico del punto [14] mencionado más arriba, que es un supresor de debilidad, un mejorador de la fuerza muscular, un agente de incremento muscular, un supresor de caquexia, un supresor de la reducción del peso corporal, un agente para la profilaxis o tratamiento de hipertrofia de próstata, amiotrofia o pérdida muscular provocada por una enfermedad o un agente para reducir el peso de próstata.
- 20 [20] Uso del compuesto del punto [1] mencionado más arriba para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico en hombres, debilidad, caquexia u osteoporosis.
- Las definiciones de los sustituyentes del compuesto (I) se explican más abajo.
- 25 Los ejemplos del "átomo de halógeno" para R¹, R², R⁴, R⁵ o R⁶ incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.
- Los ejemplos del "grupo unido a través de un átomo de carbono" para R¹, R², R⁴, R⁵ o R⁶ incluyen ciano, un grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, acilo, carboxilo opcionalmente esterificado, imidoilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, amidino que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, carbamoilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, tiocarbamoilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, y un grupo heterocíclico unido a través de un átomo de carbono, que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes.
- 30 Los ejemplos del "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba incluyen alquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, alquenilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, alquínilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, cicloalquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, y arilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes, aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes.
- 35 El "alquilo" del "alquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba es alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo etc.). El alquilo inferior es alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6.
- 40 Los ejemplos del sustituyente que el "alquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener incluyen
- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo),
- (ii) alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etc.),
- (iii) alquenilo C₂₋₆ (por ejemplo, vinilo, alilo, etc.),
- 45 (iv) alquínilo C₂₋₆ (por ejemplo, etinilo, propargilo, etc.),
- (v) amino,

- (vi) mono- alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, etc.),
- (vii) di-alquilamino C₁₋₆ (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, etc.),
- (viii) mono-alquil C₁₋₆-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino etc.),
- (ix) di(alquil C₁₋₆-carbonil)amino (por ejemplo, di(acetil)amino, di(etilcarbonil)amino, di(propilcarbonil)amino, etc.),
- 5 (x) hidroxilo,
- (xi) ciano,
- (xii) amidino,
- (xiii) carboxilo,
- (xiv) alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, etc.),
- 10 (xv) carbamoilo,
- (xvi) mono-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.)
- (xvii) di-alquil C₁₋₆-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etc.),
- (xviii) Aminocarbonilo cíclico (por ejemplo, 1-azetidinilcarbonilo, piperidinocarbonilo, morpholinocarbonilo, etc.),
- (xix) ureido,
- 15 (xx) alquil C₁₋₆-ureido (por ejemplo, metilureido, etilureido etc.),
- (xxi) cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, etc.), y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posición/es sustituible/s.

Los ejemplos del "alquenilo" del "alquenilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba incluyen alquenilo inferior (por ejemplo, vinilo, alilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, etc.). El alquenilo inferior es alquenilo que tiene un número de carbonos de 2 a 6.

Los ejemplos del sustituyente que el "alquenilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener incluyen aquellos similares a los sustituyentes que el "alquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener y alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo etc.), y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posición/es sustituible/s.

Los ejemplos del "alquinilo" del "alquinilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba incluyen alquinilo inferior (por ejemplo, etinilo, propargilo, etc.). El alquinilo inferior es alquinilo que tiene un número de carbonos de 2 a 6.

Los ejemplos del sustituyente que el "alquinilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener incluyen aquellos similares a los sustituyentes que el "alquenilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener, y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posición/es sustituible/s.

Los ejemplos del "cicloalquilo" del "cicloalquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba incluyen cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.).

Los ejemplos del sustituyente que el "cicloalquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener incluyen aquellos similares al sustituyente que el "alquenilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener, y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posición/es sustituible/s.

Los ejemplos del "arilo" del "arilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba incluyen arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo etc.).

Los ejemplos del sustituyente que el "arilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener incluyen aquellos similares al sustituyentes que el "alquenilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener, y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posición/es sustituible/s.

Los ejemplos del "aralquilo" del "aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba

incluyen aralquilo C₇₋₁₄ (por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo etc.).

Los ejemplos del sustituyente que el "aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener incluyen aquellos similares al sustituyente que el "alquenilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener, y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posición/es sustituible/s.

Los ejemplos del "acilo" mencionado más arriba incluyen un grup formado por el enlace del "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba con carbonilo.

Los ejemplos del "carboxilo opcionalmente esterificado" mencionado más arriba incluyen carboxilo opcionalmente esterificado por el "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba.

Los ejemplos del "imidoilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba incluyen imidoilo que opcionalmente tiene 1 o 2 del "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba.

Los ejemplos del "amidino que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba incluyen amidino que opcionalmente tiene 1 a 3 del "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba.

Los ejemplos del "carbamoilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba incluyen carbamoilo que opcionalmente tiene 1 o 2 del "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba

Los ejemplos del "tiocarbamoilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba incluyen tiocarbamoilo que opcionalmente tiene 1 o 2 del "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba

Como el "grupo heterocíclico unido unido a través de un átomo de carbono" del "grupo heterocíclico unido unido a través de un átomo de carbono, que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba, se utilizan un grupo heterocíclico aromático o grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado (grupo heterocíclico alifático), conteniendo cada uno, como un átomo que constituye un anillo (átomo anular) además del átomo de carbono, al menos uno, preferiblemente 1 a 4, más preferiblemente 1 o 2, heteroátomos de 1 a 3 clases (preferiblemente 1 o 2 clases) seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno, y que tiene un enlace en un átomo de carbono.

Como "grupo heterocíclico aromático", por ejemplo, se utilizan un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros tal como furilo, tienilo, pirroloilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo y, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático policíclico condensado de 8 o 12 miembros tal como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranoilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizínilo, pirrolo[1,2-b] piridazinilo, pirazolo [1,5-a] piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo [1,5-a] piridilo, imidazo [1,2-b] piridazinilo, imidazo [1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo y 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo.

Como "grupo heterocíclico no aromático", por ejemplo, se utilizan un grupo heterocíclico no aromático (grupo heterocíclico alifático)saturado o insaturado (preferiblemente saturado) de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 o 6-miembros) tal como oxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo, o un grupo heterocíclico no aromático en el que el enlace doble del grupo heterocíclico aromático monocíclico mencionado más arriba o grupo heterocíclico aromático policíclico condensado está parcialmente o completamente saturado tal como 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo.

Los ejemplos del sustituyente que el "grupo heterocíclico unido unido a través de un átomo de carbono, que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener incluyen aquellos similares a los sustituyentes que el "grupo alquenilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener, y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posición/es sustituible/s.

Los ejemplos del "grupo unido unido a través de un átomo de nitrógeno" para R¹, R², R⁴, R⁵ o R⁶ incluyen (i) amino, (ii) amino monosustituido por el "grupo unido a través de un átomo de carbono" mencionado más arriba y (iii) amino di-sustituido por el "grupo unido a través de un átomo de carbono" mencionado más arriba y alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo etc.).

Los ejemplos del "grupo unido a través de un átomo de oxígeno" para R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 o R^9 incluyen hidroxilo opcionalmente sustituido por el "grupo unido a través de un átomo de carbono" mencionado más arriba.

Los ejemplos del "grupo unido a través de un átomo de azufre" para R^1 , R^2 , R^4 , R^5 o R^6 incluyen tiol opcionalmente sustituido por el "grupo unido a través de un átomo de carbono" mencionado más arriba. El tiol puede oxidarse.

- 5 El "grupo atrayente de electrones" para R^3 generalmente significa un grupo que tiene una tendencia a atraer un electrón de otros a base de hidrógeno en una molécula, y no está particularmente limitado siempre que se utilice en química orgánica. Por ejemplo, pueden mencionarse ciano, nitro, átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo), acilo (similar al "acilo" mencionado más arriba), carboxilo opcionalmente esterificado (similar al "carboxilo opcionalmente esterificado" mencionado más arriba), carbamoilo opcionalmente sustituido (similar al "carbamoilo opcionalmente sustituido" mencionado más arriba) o alquilo C_{1-6} sustituido por 1 a 5 átomos de halógeno (por ejemplo, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo etc.).
- 10

Los ejemplos del "grupo alquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" para R^7 o R^8 incluyen aquellos similares al "alquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba.

- 15 Los ejemplos del "grupo aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" para R^7 incluyen aquellos similares al "aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba.

Los ejemplos del "grupo alquenilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" para R^8 incluyen aquellos similares al "alquenilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba.

- 20 Los ejemplos del "grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" para R^8 incluyen aquellos similares al "cicloalquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba.

Anillo A es un anillo de 5 o 6 miembros que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes además de R^6 a R^8 . Los ejemplos de Anillo A incluyen un anillo de pirrolidina y un anillo de piperidina.

- 25 Los ejemplos del sustituyente que el Anillo A además puede tener incluyen aquellos similares a los sustituyentes que el "alquenilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes" mencionado más arriba puede tener, alquilo inferior que tiene hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo, 1-hidroxil-1-metiletilo, etc.), alquenilo inferior (por ejemplo, vinilo, alililo, 2-metilprop-2-en-1-ilo etc.), C_{6-14} arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo etc.) y C_{7-14} aralquilo (por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftiletilo, etc.), y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posición/es sustituible/s. Además, el Anillo A opcionalmente forma un enlace espiro con cicloalcano C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclohexano).

- 30 Como R^1 es preferente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes. De los mismos, es preferente (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno o (iii) un grupo alquilo inferior. Particularmente, es preferente (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de flúor o (iii) metilo.

- 35 Como R^2 es preferente un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes. De los mismos, es preferente un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno. Particularmente, es preferente un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo que opcionalmente tiene uno o más átomos de flúor (por ejemplo, trifluorometilo etc.) o metoxi.

- 40 Como R^3 es preferente un grupo ciano.

Como R^4 es preferente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. De los mismos, es preferente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor. Como R^5 es preferente un átomo de hidrógeno.

Como R^6 es preferente un átomo de hidrógeno.

- 45 Como R^7 es preferente un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes. De los mismos, es preferente un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes seleccionado/s de un grupo alcoxi inferior, un grupo hidroxilo y un grupo cicloalquilo C_{3-6} , o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes seleccionado/s de un átomo de halógeno y un grupo ciano. Particularmente, es preferente (1) metilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes seleccionado/s de metoxi, hidroxilo y ciclopropilo, (2) etilo, (3) n-propilo, (4) isopropilo, (5) isobutilo, o (6) bencilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes seleccionado/s de un átomo de flúor y ciano.
- 50

Como R^8 es preferente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo cicloalquilo C_{3-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes. De los mismos, es preferente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo C_{3-6} . Particularmente, es preferente un átomo de hidrógeno, metilo o ciclopropilo.

Como R⁹ es preferente un grupo hidroxilo.

Como Anillo A es preferente un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que opcionalmente además tiene, además de R⁶ a R⁹, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente tiene un grupo hidroxilo, un grupo alqueno inferior y un grupo aralquilo, o un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que forma un enlace espiro con cicloalcano C₃₋₆. De los mismos, es preferente un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que opcionalmente tiene, además de R⁶ a R⁹, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, metilo, etilo, 1-hidroxil-1-metiletilo, isobutilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo y bencilo o un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que forma un enlace espiro con ciclopropano.

Como compuesto (I) es preferente un compuesto en el que

10 R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R³ es un grupo ciano;

15 R⁴ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R⁵ es un átomo de hidrógeno;

R⁶ es un átomo de hidrógeno;

R⁷ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

20 R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R⁹ es un grupo hidroxilo; y

Anillo A es un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo hidroxilo, un grupo alqueno inferior y un grupo aralquilo, o un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que forma un enlace espiro con cicloalcano C₃₋₆. Particularmente, es preferente un compuesto en el que

25 R¹ es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno o (iii) un grupo alquilo inferior;

R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno;

30 R³ es un grupo ciano;

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R⁵ es un átomo de hidrógeno;

R⁶ es un átomo de hidrógeno;

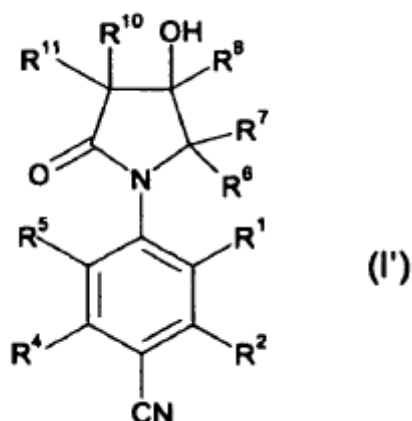
35 R⁷ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo C₃₋₆;

R⁹ es un grupo hidroxilo; y

40 Anillo A es preferiblemente un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que además opcionalmente tiene, además de R⁶ a R⁹, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo hidroxilo, un grupo alqueno inferior y un grupo aralquilo, o un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que forma un enlace espiro con ciclopropano.

Además, es preferente un compuesto de la fórmula (I')



en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

- 5 R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno;

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R⁵ y R⁶ son cada uno un átomo de hidrógeno;

- 10 R⁷ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes; y

- 15 R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo hidroxilo, un grupo alqueno inferior o un grupo aralquilo; en la que R¹⁰ y R¹¹ pueden formar cicloalcano C₃₋₆ junto con el átomo de carbono adyacente.

Es preferente como compuesto (I') un compuesto en el que

R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o un grupo alquilo inferior (por ejemplo, metilo);

- 20 R² es un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, trifluorometilo) o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, metoxi);

- 25 R⁷ es un grupo alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo) que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi) y un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo), o un grupo aralquilo (por ejemplo, bencilo) que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes seleccionado/s de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo ciano;

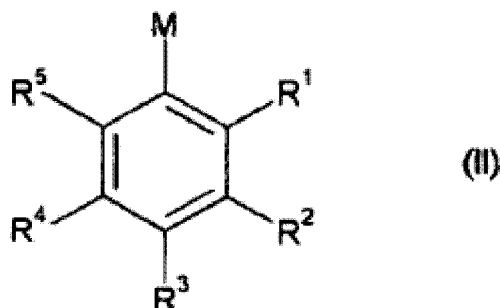
R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, metilo) o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo); y

- 30 R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), un grupo alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, isobutilo), un grupo alqueno inferior (por ejemplo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo alquilo inferior sustituido por un grupo hidroxilo (por ejemplo, 1-hidroxil-1-metiletilo) (en este caso, R¹⁰ y R¹¹ pueden formar ciclopropano junto con el átomo de carbono adyacente).

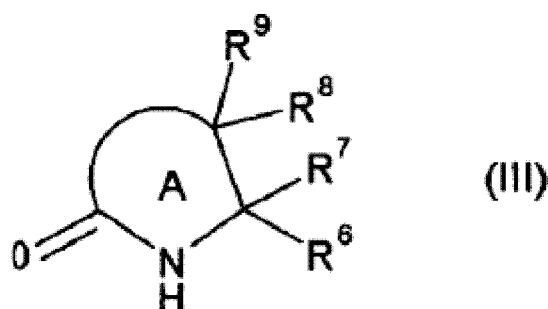
Son preferentes como compuesto (I) más específicamente los compuestos que se describen en los Ejemplos 1 a 84 mencionados más abajo y sales de los mismos.

- 35 Los procedimientos de producción del compuesto (I) se describen a continuación. El Compuesto (I) puede producirse mediante un procedimiento de síntesis orgánica general, o de acuerdo a un procedimiento sintético conocido (por ejemplo, WO 2004-016576).

El Compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II)



en la que M es un grupo saliente, y los otros símbolos son tal como se define más arriba, con un compuesto representado por la fórmula (III)



5 en la que cada símbolo es tal como se define más arriba, en presencia de un catalizador de paladio y un ligando apropiado, y eliminado un grupo protector cuando está presente.

10 Los Compuestos (II) y (III) que deben utilizarse como materiales de partida pueden sintetizarse de acuerdo a un procedimiento conocido o un procedimiento análogo al mismo, por ejemplo, de acuerdo a los procedimientos que se muestran en los Ejemplos de Referencia más abajo.

Los compuestos (II) y (III) mencionados más arriba también incluyen sales de los mismos, y como dichas sales, se utilizan aquellas similares a las sales del compuesto (I). Además, los grupos en los compuestos (II) y (III) pueden protegerse mediante grupos protectores utilizados en la síntesis orgánica general y, cuando se desea, los grupos protectores pueden eliminarse después de la reacción, de acuerdo a procedimientos conocidos.

15 Como "grupo saliente" para M, por ejemplo, puede utilizarse un halógeno tal como cloro, bromo y yodo, y trifluorometanosulfonilo.

20 El compuesto (III) en general se utiliza en una cantidad de 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto (II). La reacción también procede suavemente, cuando es necesario, mediante la adición de una base tal como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato hidrógeno de sodio, hidróxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio o trietilamina.

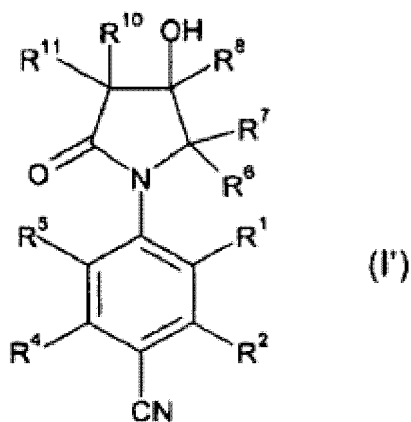
Como catalizador de paladio, puede utilizarse acetato de paladio (II) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0). De los mismos, es preferente tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0).

25 Como ligando que debe utilizarse para la reacción, puede utilizarse tris(orto-tolil)fosfina, BINAP, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno o 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno. De los mismos, es preferente 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno.

30 La reacción puede realizarse en un disolvente inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, N,N-dimetilformamida (DMF) etc., o un disolvente mixto de los mismos. La reacción puede realizarse en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a 180°C. El tiempo de reacción no está particularmente limitado pero el mismo en general es 0,1 hora a 100 horas, preferiblemente 0,5 hora a 72 horas.

Además, uno o más sustituyentes en el Anillo A en el compuesto (I) pueden convertirse en otros sustituyentes. Por ejemplo, es posible reducir un grupo carbonilo a alcohol, llevar alcohol a olefina por deshidratación, o alquilar alcohol en éter de acuerdo a un procedimiento conocido por sí mismo.

Cuando compuesto (I) es un compuesto representado por la fórmula (I')

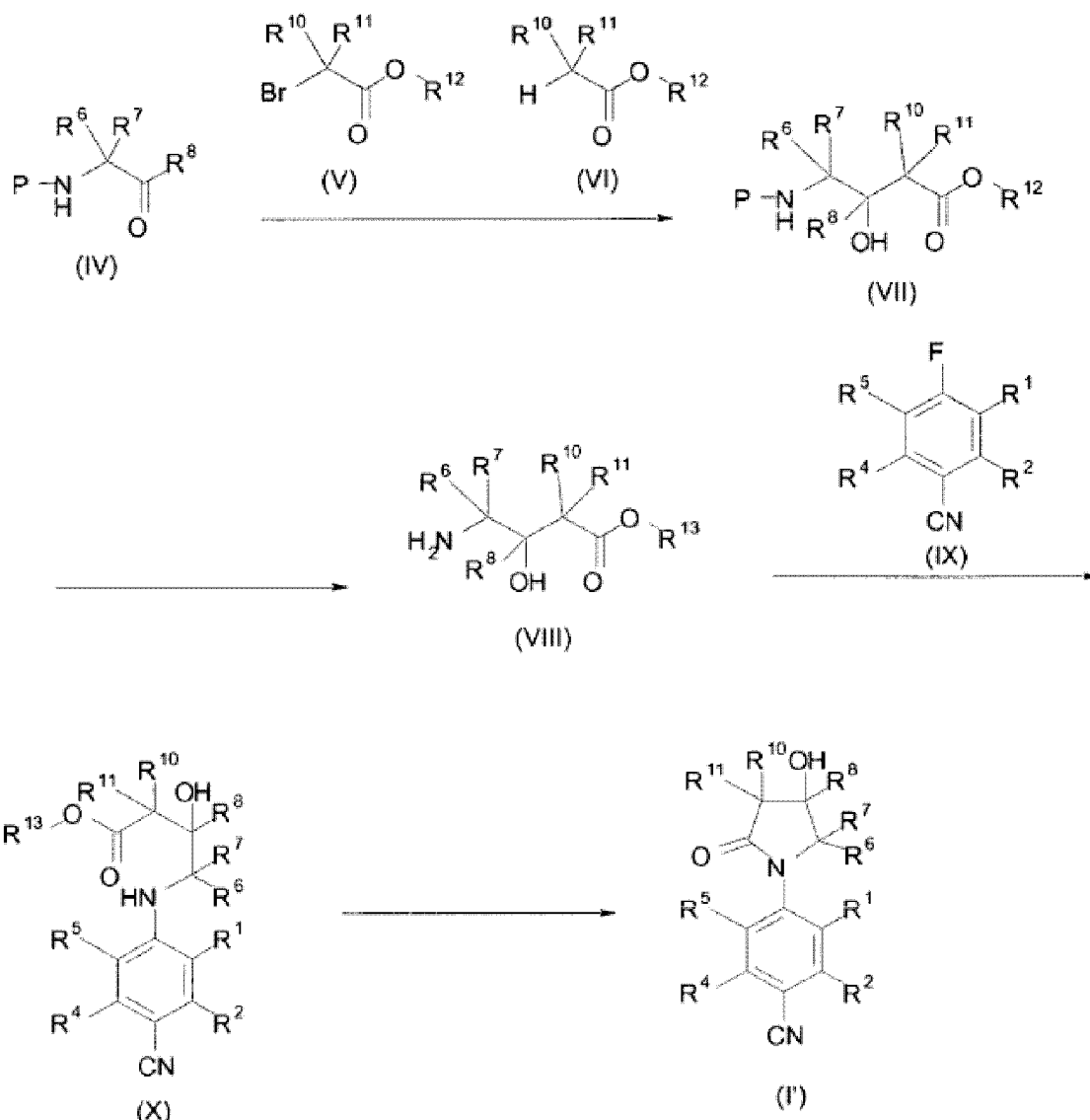


en la que cada símbolo es tal como se define más arriba, el compuesto (I') puede producirse, por ejemplo, de acuerdo a cualquiera de los siguientes procedimientos sintéticos 1 a 3, o un procedimiento sintético análogo al mismo.

Los Compuestos (IV) a (XVI) en los procedimientos sintéticos 1 a 3 también incluyen sales de los mismos, y como dichas sales, se utilizan aquellas similares a las sales del compuesto (I). Además, los grupos en los compuestos (IV) a (XVI) pueden protegerse mediante grupos protectores generalmente utilizados para síntesis orgánicas y, cuando se desea, los grupos protectores pueden eliminarse después de la reacción, de acuerdo a procedimientos conocidos.

Una representación simplificada del procedimiento de reacción 1 se muestra más abajo.

(procedimiento de reacción 1)



El Compuesto (VII) en el que cada símbolo es tal como se define más arriba puede sintetizarse de acuerdo a un procedimiento sintético conocido (por ejemplo, J.R. Luly, et al., J. Org. Chem., 52, 1487-1492 (1987), A. Wyslouch., et al., Tetrahedron Asymmetry, 3, 1401-1410 (1992), S. Steurer, et al., Eur. J. Org. Chem., 1551-1560 (1999), D. Schirlin, et al., Tetrahedron, 52, 305-318 (1996)) o un procedimiento análogo al mismo.

El Compuesto (VII) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (IV), en el que R^6 a R^8 son tal como se define más arriba, y P es un grupo amino-protector, con el compuesto (V) o compuesto (VI) en los que R^{10} y R^{11} son tal como se define más arriba, y R^{12} es alquilo inferior tal como tercbutilo.

Como grupo amino protector para P, los grupos protectores que se describen en Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis tercera edición, páginas 494 - 653. Entre aquellos que se describen, es preferente un grupo benciloxicarbonilo (grupo Z) o un grupo terc-butoxicarbonilo (grupo Boc).

Cuando se utiliza el compuesto (V), puede llevarse a cabo una reacción de acuerdo a las condiciones de una reacción de Reformatsky conocida (por ejemplo, Org. React., 22, 423 (1975); Synthesis, 571 (1989)).

El Compuesto (V) en general se utiliza en 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto (IV).

El Compuesto (VII) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (IV) con un reactivo de Reformatsky preparado a partir del compuesto (V) y generalmente 1 a 3 mol de zinc por 1 mol del compuesto (V).

Para la preparación de un reactivo de Reformatsky, es efectiva la copresencia de generalmente 0,1 a 1 mol de cloruro de trimetilsililo o cloruro de cobre(I) por 1 mol del compuesto (V).

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano; 1,4-dioxano, tolueno, benceno y xileno, y un disolvente mixto de los mismos. La reacción se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de de aproximadamente -40°C a 100°C. Si bien el tiempo de reacción no está particularmente limitado, el mismo generalmente es 0,1 hora a 100 hora, preferiblemente 0,5 hora a 72 horas.

- 5 Cuando se utiliza el compuesto (VI), el compuesto (VII) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (VI) con una base tal como diisopropilamida de litio y después haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (IV).

10 Como base, puede utilizarse hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio o hexametildisilazida de potasio además de diisopropilamida de litio. La cantidad del mismo que debe utilizarse es generalmente 1 a 5 moles por 1 mol del compuesto (VI).

15 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno y xileno, y un disolvente mixto de los mismos. La reacción se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -40°C a 100°C, preferiblemente -40°C a 25°C. Si bien el tiempo de reacción no está particularmente limitado, el mismo generalmente es 0,1 hora a 100 horas, preferiblemente 0,5 hora a 72 horas.

El Compuesto (VIII) en el que R^6 a R^{11} son tal como se define más arriba, y R^{13} es un átomo de hidrógeno, el alquilo inferior tal como terc-butilo puede producirse eliminando un grupo amino protector P del compuesto (VII) de acuerdo al procedimiento que se describe en, por ejemplo, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis tercera edición, páginas 494 a 653 o un procedimiento análogo al mismo.

- 20 La pureza puede mejorarse mediante la recristalización de una sal del compuesto (VIII) con un ácido inorgánico u orgánico. Como sal con un ácido inorgánico, se utiliza una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Como sal con un ácido orgánico, se utiliza una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

- 25 El Compuesto (X) en el que cada símbolo es tal como se define más arriba puede producirse haciendo reaccionar compuesto (VIII) con el compuesto (IX).

30 El Compuesto (IX) en general se utiliza en 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto (VIII). La reacción también puede llevarse a cabo suavemente mediante la adición, cuando es necesario, de una base tal como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato hidrógeno de sodio, hidróxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina y diisopropilamina en 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto (IX).

35 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo, y un disolvente mixto de los mismos. La reacción se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -40°C a 120°C, preferiblemente 25°C a 100°C. Si bien el tiempo de reacción no es particularmente limitado, el mismo generalmente es 0,1 hora a 100 horas, preferiblemente 0,5 hora a 72 horas.

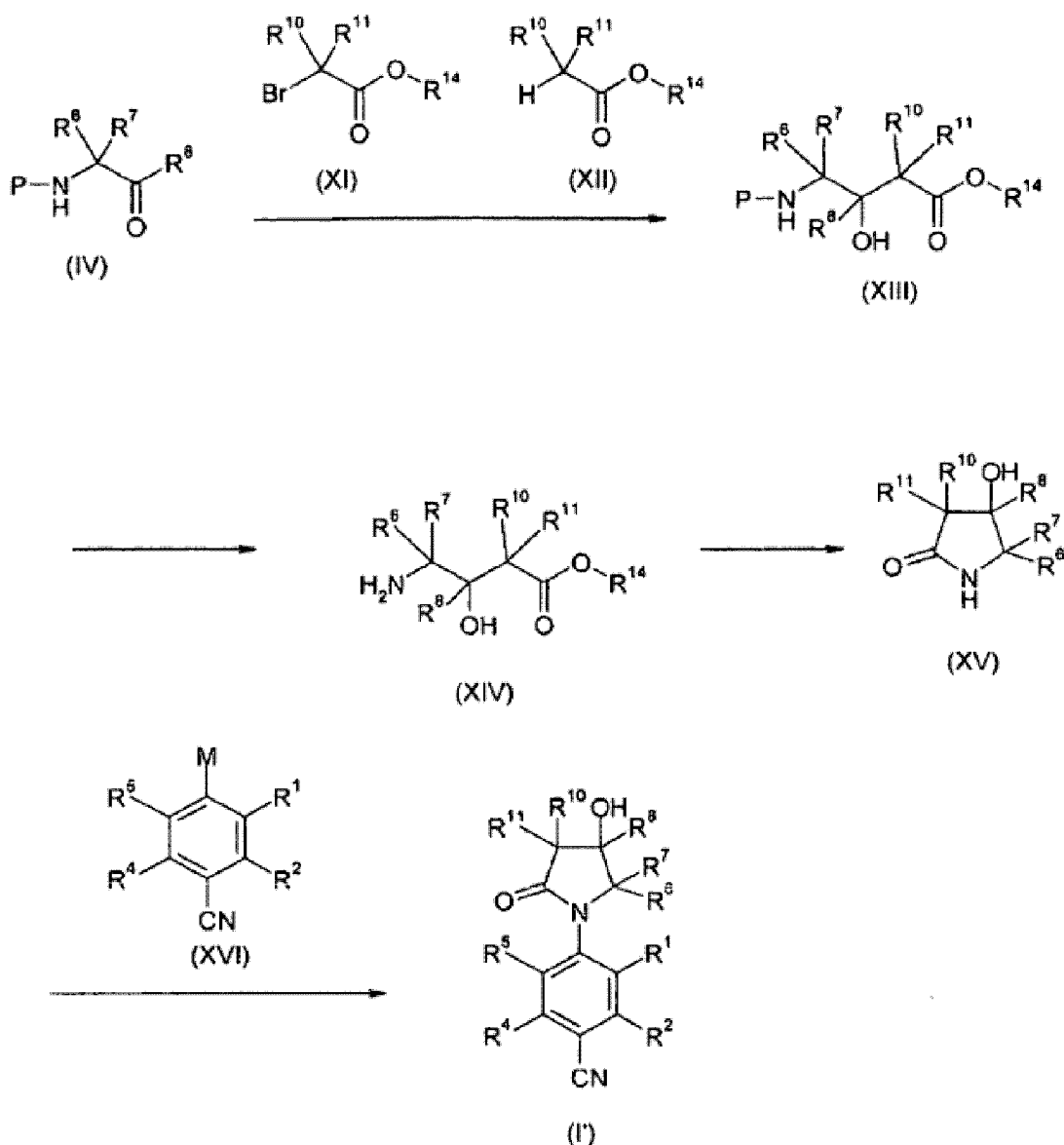
El Compuesto (I') en el que cada símbolo es tal como se define más arriba puede producirse mediante una reacción de ciclación del compuesto (X).

40 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, ácido acético y ácido trifluoroacético, y un disolvente mixto de los mismos. La reacción se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a 120°C, preferiblemente 25°C a 80°C. Si bien el tiempo de reacción no está particularmente limitado, el mismo generalmente es 0,1 hora a 100 horas, preferiblemente 0,5 hora a 72 horas.

45 La reacción puede llevarse a cabo suavemente mediante la adición, cuando es necesario, de una base tal como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato hidrógeno de sodio, hidróxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina o diisopropilamina, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico en generalmente 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto (X).

Una representación simplificada del procedimiento de reacción 2 se muestra más abajo.

(procedimiento de reacción 2)



El Compuesto (XIII) en el que R^6 a R^{11} son tal como se define más arriba, y R^{14} es alquilo inferior tal como metilo, etilo, propilo, o aralquilo tal como bencilo y similares, puede producirse haciendo reaccionar compuesto (IV) en el que cada símbolo es tal como se define más arriba con el compuesto (XI) o compuesto (XII) en los que cada símbolo es tal como se define más arriba en las mismas condiciones que para el procedimiento de producción de compuesto (VII).

El Compuesto (XIV) en el que cada símbolo es tal como se define más arriba puede producirse a partir del compuesto (XIII) de la misma manera que en el procedimiento de producción de compuesto (VIII).

El compuesto (XV) en el que cada símbolo es tal como se define más arriba puede producirse mediante una reacción de ciclación del compuesto (XIV).

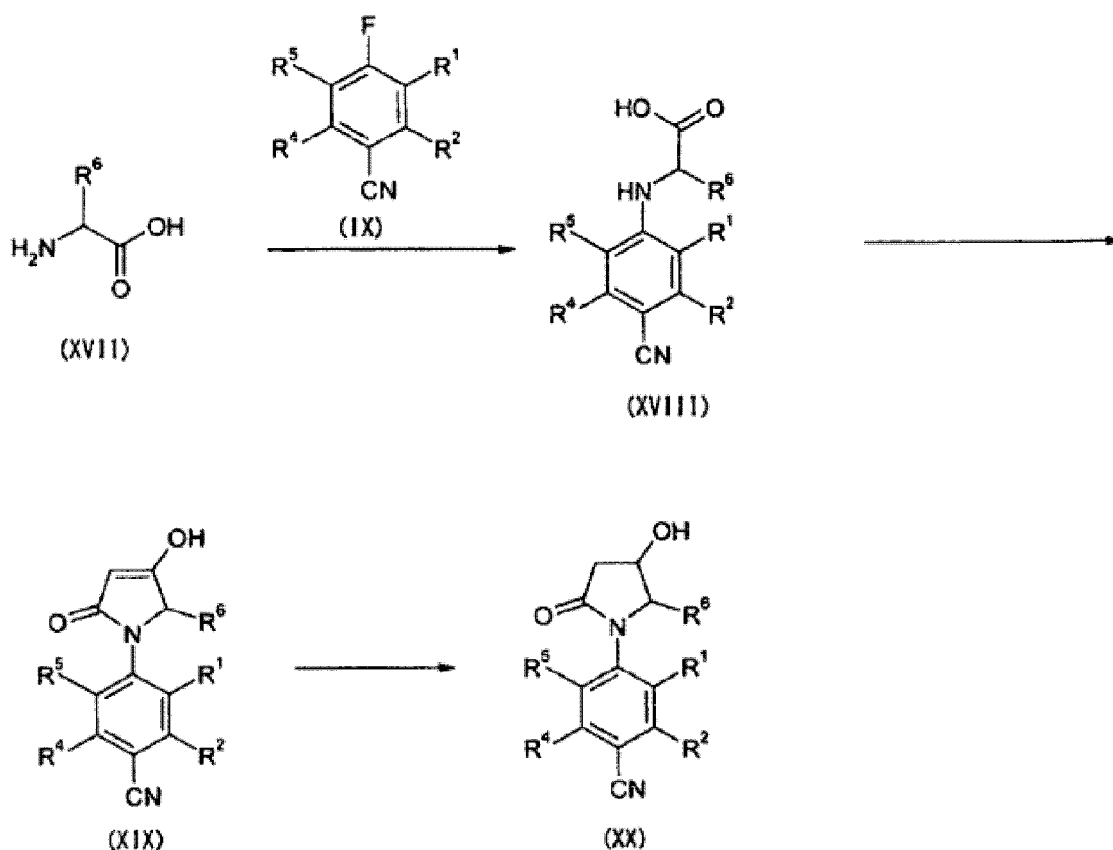
La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo, y un disolvente mixto de los mismos. La reacción se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a 120°C , preferiblemente 25°C a 80°C . Si bien el tiempo de reacción no está particularmente limitado, el mismo generalmente es 0,1 hora a 100 horas, preferiblemente 0,5 hora a 72 horas.

La reacción también puede llevarse a cabo suavemente mediante la adición, cuando es necesario, de una base tal como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato hidrógeno de sodio, hidróxido de sodio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, trietilamina y diisopropilamina en 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto (XIV).

El Compuesto (I') puede producirse haciendo reaccionar compuesto (XV) con el compuesto (XVI) en el que cada símbolo es tal como se define más arriba en las mismas condiciones que para el procedimiento de producción del compuesto (I) a partir del compuesto (II) y el compuesto (III).

Una representación simplificada del procedimiento de reacción 3 se muestra más abajo.

5 (procedimiento de reacción 3)



El Compuesto (XX) en el que cada símbolo es tal como se define más arriba, que es el compuesto (I') en el que R^7 a R^{11} son átomos de hidrógeno puede producirse a partir del aminoácido (XVII) en el que cada símbolo es tal como se define más arriba mediante el siguiente procedimiento.

10 El Compuesto (XVIII) puede producirse mediante una reacción de condensación del aminoácido (XVII) y el compuesto (IX) en el que cada símbolo es tal como se define más arriba.

La reacción puede llevarse a cabo utilizando el compuesto (IX) generalmente en 1 - 3 moles por 1 mol del compuesto (XVII) en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo, y un disolvente mixto de los mismos. La reacción se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente $0^\circ C$ a $120^\circ C$, preferiblemente $25^\circ C$ a $100^\circ C$. si bien el tiempo de reacción no está particularmente limitado, el mismo generalmente es 0,1 hora a 100 horas, preferiblemente 0,5 hora a 72 horas.

La reacción también puede llevarse a cabo suavemente mediante la adición, cuando es necesario, de una base tal como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato hidrógeno de sodio, hidróxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina y diisopropilamina en 1 a 3 moles por 1 mol del compuesto (XVII).

El Compuesto (XIX) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto (XVIII) con N,N'-carbonildiimidazol para dar un éster activo, y haciendo reaccionar el éster con ácido de Meidrum.

Además de N,N'-carbonildiimidazol, puede utilizarse dicitohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, carbodiimida acuosa (por ejemplo, hidrócloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) y cloroformato de isopropilo. Particularmente, es preferente N,N'-carbonildiimidazol.

Cuando es necesario, la reacción puede llevarse a cabo suavemente mediante la adición, cuando es necesario, de 1-hidroxibenzotriazol, 4-(N,N-dimetilamino) piridina.

La reacción puede llevarse a cabo utilizando un agente de condensación y ácido de Meidrum cada uno generalmente en 1 - 3 moles por 1 mol del compuesto (XVIII) en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, acetato de etilo, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y un disolvente mixto de los mismos. La reacción se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a 120°C, preferiblemente 25°C a 80°C. Si bien el tiempo de reacción no está particularmente limitado, el mismo generalmente es 0,1 hora a 100 horas, preferiblemente 0,5 hora a 72 horas.

El Compuesto (XX) puede producirse mediante la reducción del compuesto (XIX).

- 10 Como agente reductor, puede utilizarse borohidruro de sodio, borohidruro de litio o hidruro de diisobutilaluminio, dando preferencia a borohidruro de sodio. Utilizando el agente reductor en 1 a 5 moles por 1 mol del compuesto (XIX), la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, xileno y un disolvente mixto de los mismos. La reacción se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a 100°C, preferiblemente 0°C a 50°C. Si bien el tiempo de reacción no está particularmente limitado, el mismo generalmente es 0,1 hora a 100 horas, preferiblemente 0,5 hora a 72 horas.

El compuesto (I) así obtenido puede aislarse y purificarse mediante un medio de separación conocido por sí mismo, tal como concentración, concentración bajo presión reducida, extracción de disolvente, conversión de líquido, precipitación, cristalización, recristalización, transferencia de fases y cromatografía.

- 20 Cuando el compuesto (I) se obtiene como una forma libre, el mismo puede convertirse en una sal deseada mediante un procedimiento conocido por sí mismo o una modificación del mismo; a la inversa, cuando el compuesto (I) se obtiene como una sal, el mismo puede convertirse en una forma libre u otra sal deseada mediante un procedimiento conocido por sí mismo o una modificación del mismo.

El compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato.

- 25 Cuando el compuesto (I) se obtiene como una mezcla de formas ópticamente activas, las mismas pueden separarse en las formas ópticamente activas objeto mediante un medio de resolución óptica conocido por sí mismo.

El Compuesto (I) puede etiquetarse con un isótopo (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{14}C , etc.)

- 30 Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debido a una enzima, un ácido gástrico, etc., en condiciones fisiológicas en el cuerpo viviente, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con oxidación, reducción, hidrólisis, etc. de acuerdo a una enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis etc. Debido al ácido gástrico, etc. un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido sometiendo un amino en el compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un amino en el compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metoxicarbonilación, tetrahidrofuranylación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y terc-butilación, etc.), un compuesto obtenido sometiendo hidroxilo en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo hidroxilo en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.); o un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación etílica, esterificación fenilica, esterificación carboximetilica, esterificación dimetilaminometilica, esterificación pivaloiloximetilica, esterificación etoxicarboniloxietilica, esterificación ftalidilica, esterificación (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilica, esterificación ciclohexiloxi-carboniletilica y metilamidación, etc.) cualquiera de estos compuestos pueden producirse a partir del compuesto (I) por métodos conocidos por sí mismos.

- 45 Un profármaco para el compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas, tal como aquellos que se describen en IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Volumen 7, Design of Molecules, páginas 163-198, 1990, publicado por HIROKAWA SHOTEN.

- 50 El compuesto (incluyendo el profármaco) de la presente invención puede formar una sal. Una sal del compuesto no está particularmente limitada siempre que no inhiba la reacción. Por ejemplo, puede mencionarse una sal con base inorgánica, una sal de amonio, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico y una sal con aminoácido. Los ejemplos preferentes de sales con base inorgánica incluyen sal de metal alcali tal como sal de sodio y sal de potasio, sal de metal alcalino térreo tal como sal de calcio y sal de magnesio, y sal de aluminio y sal de amonio. Los ejemplos preferentes de sales con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidine, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, y N,N'-dibenciletilenediamina. Los ejemplos preferentes de sales con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

Los ejemplos preferentes de sales con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluensulfónico. Los ejemplos preferidos de sales con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina y ornitina, y los ejemplos preferentes de sales con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico y ácido glutámico.

El compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo o un profármaco del mismo (de aquí en adelante a veces se abrevia como el compuesto de la presente invención) tiene una acción moduladora de los receptores de andrógenos, Particularmente una acción agonística de los receptores de andrógenos, y puede utilizarse para la profilaxis o tratamiento de enfermedades en mamíferos, para las cuales la administración de un agonista de los receptores de andrógenos es efectiva. Las enfermedades para las cuales la administración de un agonista de los receptores de andrógenos es efectiva incluyen hipogonadismo, osteoporosis, cáncer resistente a hormonas (particularmente cáncer resistente al agonista de LHRH), trastorno climatérico (particularmente trastorno climatérico en hombres), debilidad, caquexia, anemia, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, disfunción eréctil, depresión, enfermedad de desgaste y hipertrigliceridemia (hiperlipidemia). Particularmente, el mismo se utiliza para la profilaxis o tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico en hombres, debilidad, caquexia u osteoporosis.

El compuesto de la presente invención tiene una acción moduladora de los receptores de andrógenos selectivos del tejido y muestra, por ejemplo, una acción antagonista en la próstata y una acción agonística en el músculo. Específicamente, el compuesto de la presente invención muestra una acción para no incrementar el peso de la próstata en una dosis que aumenta el peso del músculo (por ejemplo, músculo elevador del ano). Mas específicamente, el mismo aumenta el peso de próstata en aproximadamente 10% o menos (preferiblemente 0% o menos) en una dosis que aumenta el peso del músculo elevador del ano en aproximadamente 20% o más (preferiblemente aproximadamente 20% a aproximadamente 50%). Aquí, haciendo referencia al "incremento en el peso de próstata de 0% o menos", un incremento de 0% significa que el peso de próstata no aumenta o disminuye, y un incremento menor que 0% significa que el peso de próstata disminuye en el valor absoluto del mismo. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención puede utilizarse como un agente farmacéutico que se muestra más abajo.

(1) Un supresor de debilidad.

(2) Un mejorador de la fuerza muscular o agente de incremento muscular (proporcionando efectos de pacientes ancianos no postrados en cama y período de rehabilitación acortado).

(3) Un supresor de caquexia provocada por, por ejemplo, SIDA o cáncer.

(4) Un supresor de la reducción del peso corporal.

(5) Un agente para la profilaxis o tratamiento de hipertrofia de próstata (que disminuye el peso de próstata).

(6) Un agente para la profilaxis o tratamiento de amiotrofia.

(7) Un agente para reducir el peso de la próstata.

(8) Un agente para la profilaxis o tratamiento de pérdida muscular provocada por enfermedades (por ejemplo, distrofia muscular, atrofia muscular, atrofia muscular de la médula oblonga de la médula espinal ligada a X (SBMA), caquexia, desnutrición, enfermedad de Hansen, diabetes, enfermedad renal, COPD (enfermedades pulmonares obstructivas crónicas), cáncer, falla renal terminal, sarcopenia (pérdida de músculo debido a la edad avanzada), enfisema, osteomalacia, infección con HIV, SIDA y cardiomiopatía).

(9) Un supresor de pérdida de fuerza muscular en mujeres postmenopáusicas.

(10) Un supresor de densidad mineral ósea de mujeres postmenopáusicas.

(11) Un supresor de sofocoes (por ejemplo, enrojecimiento, sudoración) en mujeres postmenopáusicas.

(12) Un agente para reducir los efectos colaterales de moduladores de LHRH tal como agonistas de LHRH (leuprorelina, goserelina, buserelina, nafarelina, triptorelina, gonadorelina) y antagonistas de LHRH (ganirelix, cetorelix, antarelix, abarelix, sufugolix).

(13) Un supresor de pérdida de fuerza muscular después de la administración de un agente farmacéutico tal como un modulador de LHRH.

(14) Un supresor de reducción de la densidad mineral ósea después de la administración de un agente farmacéutico tal como un modulador de LHRH.

(15) Un supresor de sofocoes (por ejemplo, enrojecimiento o sudoración) después de la administración de un agente farmacéutico tal como un modulador de LHRH.

- Además, el compuesto de la presente invención muestra efecto como un supresor de debilidad, un mejorador de la fuerza muscular o un agente de incremento muscular mientras se utiliza como un agente para la profilaxis o tratamiento de hipertrofia de próstata o un agente para reducir el peso de la próstata. Por consiguiente, se espera que el mismo reduzca el período de rehabilitación sin dejar a los pacientes hospitalizados de edad avanzada postrados en cama. Sin el efecto colateral de incremento del peso de la próstata, se espera que el mismo proporcione un agente para la profilaxis o tratamiento de cáncer de próstata en paciente con alta posibilidad de cáncer de próstata. Sin el efecto colateral de virilización, además, el mismo puede aplicarse a mujeres, y se espera que proporcione un supresor de pérdida de fuerza muscular o pérdida de densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas, o un supresor de sofocones (enrojecimiento, sudoración, etc.) en mujeres postmenopáusicas.
- Además, también se espera que el mismo sea un agente para reducir los efectos colaterales de agonistas de LHRH (leuprorelina, goserelina, buserelina, nafarelina, triptorelina, gonadorelina), y antagonistas de LHRH (ganirelix, cetrorelix, antarelix, abarelix, sufuaolix), un supresor de pérdida de fuerza muscular o pérdida de densidad mineral ósea después de la administración de estos agentes farmacéuticos, o un supresor de sofocones (enrojecimiento, sudoración) después de la administración de estos agentes farmacéuticos.
- El compuesto de la presente invención logra la inhibición del crecimiento y muerte celular colocando a la inversa una estimulación excesiva en el cáncer que ha adquirido resistencia a un tratamiento hormonal que es hipersensible al andrógeno. De ese modo, el mismo puede utilizarse como un agente para la profilaxis o tratamiento de diversos cánceres, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer ovárico, cáncer de la vejiga urinaria, cáncer de tiroides, tumor óseo o cáncer de pene, que adquirió resistencia a hormonas, y es particularmente útil como un agente para la profilaxis o tratamiento de cáncer de próstata.
- Como cáncer resistente a hormonas, por ejemplo, puede mencionarse el cáncer resistente al derivado de LHRH, preferiblemente cáncer resistente al agonista de LHRH.
- El compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad y puede utilizarse como un agente farmacéutico tal como es, o como una composición farmacéutica en mezcla con un vehículo aceptable para uso farmacéutico comúnmente conocido, etc. en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, caballos, bovinos, perros, gatos, ratas, ratones, conejos, cerdos y monos).
- Además del compuesto de la presente invención, dicha composición farmacéutica puede contener otros principios activos, por ejemplo, los siguientes agentes terapéuticos hormonales, agente anticáncer (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, o agentes farmacéuticos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores de factores de crecimiento celular) o antieméticos.
- Como agente farmacéutico para mamíferos tal como seres humanos, el compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), polvos o gránulos, o por vía parenteral en forma de inyecciones, supositorios o pélets.
- Los ejemplos de "vía de administración parenteral " incluyen intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratisular, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarectal, intravaginal, intraperitoneal, intratumoral, yuxtaposición de tumor y administración directamente a la lesión.
- La dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la vía de administración, síntomas, etc. Por ejemplo, cuando el mismo se administra por vía oral como un agente anticáncer a un paciente (peso corporal 40 a 80 kg) con cáncer de mama o cáncer de próstata, su dosis es, por ejemplo, 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente 1 a 100 mg/kg de peso corporal por día, y más preferiblemente 1 a 50 mg/kg de peso corporal por día. Esta cantidad puede administrarse una vez o en 2 a 3 porciones divididas por día.
- El compuesto de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral en forma de una dosificación sólida tal como comprimido, cápsula, gránulo y polvo; o una preparación líquida tal como jarabe e inyección, mezclando con un vehículo aceptable para uso farmacéutico.
- Como un vehículo aceptable para uso farmacéutico, pueden utilizarse diversas sustancias de vehículo orgánicas o inorgánicas convencionalmente utilizadas como materiales de preparación. Por ejemplo, pueden mencionarse excipiente, lubricante, ligante y disgregante para preparaciones sólidas, disolvente, agentes solubilizantes, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón y agente sedante para preparaciones líquidas. Cuando es necesario, pueden utilizarse aditivos de preparación tal como conservantes, antioxidantes, colorantes y agentes edulcorantes.
- Los ejemplos preferibles del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina y ácido silícico anhídrido liviano.
- Los ejemplos preferibles de lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.
- Los ejemplos preferibles de ligante incluyen celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.
- Los ejemplos preferibles de disgregante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica,

croscarmelosa sódica y almidón de carboximetilo de sodio.

Los ejemplos preferibles de disolvente incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo y aceite de maíz.

- 5 Los ejemplos preferibles de agentes solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio y citrato de sodio.

Los ejemplos preferibles de agente de suspensión incluyen tensioactivos tal como esteariltriectanolamina, lauril sulfato de sodio, lauril aminopropionato, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio y gliceril monostearato, y polímeros hidrofílicos tal como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, o hidroxietilcelulosa y hidroxipropilcelulosa.

- 10 Los ejemplos preferibles de agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol y D-manitol.

Los ejemplos preferibles de tampón incluyen tampones tal como fosfato, acetato y carbonato, citrato.

Los ejemplos preferibles de agente sedante incluyen bencilo alcohol.

Los ejemplos preferibles de conservante incluyen paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido dehidroacético y ácido sórbico.

- 15 Los ejemplos preferibles de antioxidante incluyen sulfito y ácido ascórbico.

Una composición farmacéutica puede producirse de acuerdo a un procedimiento convencional mediante la adición del compuesto de la presente invención generalmente en una proporción de 0,1 a 95% (p/p) respecto de la cantidad total de la preparación, aunque es sometida a cambio dependiendo de la forma de dosificación, procedimiento de administración y vehículo.

- 20 Además, una combinación de (1) administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención y (2) 1 a 3 seleccionado del grupo que consiste en (i) administración de una cantidad efectiva de otros agentes anticáncer, (ii) administración de una cantidad efectiva de otros agentes terapéuticos hormonales y (iii) terapia sin fármaco puede prevenir y/o tratar el cáncer más efectivamente. Como terapia sin fármaco, por ejemplo, se utilizan cirugía, terapia química hipertensiva utilizando angiotensina II, radioterapia, terapia génica, termoterapia, crioterapia
- 25 o cicatrización con láser, y pueden combinarse dos o más de las mismas.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con otros agentes terapéuticos hormonales, otros agentes anticáncer (por ejemplo, agente quimioterapéutico, agente inmunoterapéutico (incluyendo vacuna), anticuerpo, fármacos de terapia génica, agentes farmacéuticos que inhiben la acción de los factores de crecimiento celular y receptores de los mismos, agentes farmacéuticos que inhiben la angiogénesis) o antieméticos

30 (de aquí en adelante abreviados como fármaco concomitante).

Si bien el compuesto de la presente invención exhibe excelente acción anticáncer aún cuando se utiliza como un agente simple su efecto aún puede mejorarse más o CdV de los pacientes puede mejorarse utilizando el mismo en combinación con uno o más de el/los fármaco/s concomitante/s mencionado/s mas arriba (co-administración de múltiples agentes).

- 35 Los ejemplos de "agentes terapéuticos hormonales" incluyen fosfestrol, dietilestilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, dienogest, asoprisnil, alilestrenol, gestrinona, nomegestrol, tadenan, mepartricina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, antiestrógeno (por ejemplo citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno, etc.), regulador descendiente de ER (por ejemplo, fulvestrant etc.), gonadotropina de postmenopausia humana, follitropina, preparación de píldora,
- 40 mepitiostano, testolactona, aminoglutetimida, derivado de LH-RH (por ejemplo, agonista de LH-RH (por ejemplo acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina, etc.), antagonista de LH-RH, droloxifeno, epitioestanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidor de aromatasa (por ejemplo hidroclicloruro de fadrozol, anastrozol, letrozol, exemestano, vorozol, formestano, etc.), antiandrógeno (por ejemplo flutamida, bicalutamida, nilutamida, etc.), inhibidor de la 5a-reductasa (por ejemplo finasterida, dutasterida, epristerida, etc.), corticoesteroide (por ejemplo dexametasona, prednisolona,
- 45 betametasona, triamcinolona, etc.), inhibidor de la síntesis de andrógeno (por ejemplo abiraterona, etc.), retinoide y fármacos que retardan el metabolismo del retinoide (por ejemplo liarozol, etc.). s preferente el derivado de LH-RH.

Los ejemplos de "agentes quimioterapéuticos" incluyen agente alquilante, antagonista metabólico, antibióticos antitumorales, agente antitumoral derivado de plantas y otros agentes quimioterapéuticos.

- 50 Los ejemplos de "agente alquilante" incluyen mostaza de nitrógeno, clorhidrato de N-óxido de mostaza de nitrógeno, clorambutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocina, tosilato de improsulfan, busulfan, clorhidrato de nimustina, mitobronitol, melfalan, dacarbazina, ranimustina, fosfato sódico de estramustina, trietilenomelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobroman, etoglucida, carboplatino, cisplatino, miboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, altretamina, ambamustina, clorhidrato de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfan, trofosfamida, estimalámero de zinostatina, carbocina, adozelesina, cistemustina y

bizelesina.

Los ejemplos de "antimetabolitos" incluyen mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, tioinosina, metotrexato, enocitabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, clorhidrato de ancitabina, fármacos de 5-FU (por ejemplo, fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emmítefur) , aminopterina, leucovorina cálcica, tabloid, butocina, folinato cálcico, levofolinato cálcico, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxycarbamida, pentostatina, piritrexima, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina y ambamustina.

Los ejemplos de "antibióticos antitumorales" incluyen actinomicina-D, actinomicina-C, mitomicina-C, cromomicina-A3, clorhidrato de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de pirarrubicina, clorhidrato de epirubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, clorhidrato de zorrubicina, clorhidrato de mitoxantrona y clorhidrato de idarrubicina.

Los ejemplos de "agente antitumoral obtenido de plantas" incluyen etopósido , fosfato de etopósido, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, DJ-927 y vinorelbina, irinotecan y topotecan.

Los ejemplos de "otros agentes quimioterapéuticos" incluyen sobuzoxano.

Los ejemplos de "agente inmunoterapéutico (BRM)" incluyen picibanilo, krestina, esquizofilan, lentinán, ubenimex, interferones, interleucinas, factor estimulante de colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina, linfotóxina, Corynebacterium parvum, levamisol, polisacárido K y procodazol. Como vacuna, se utilizan vacuna BCG, PROVENGE, Onyvox-P, PROSTVAC-VF, GVAX, DCVax-Prostata, SAPOIMMUNE y VPM-4-001.

Los ejemplos de "anticuerpo" incluyen un anticuerpo contra EpiCAM, un anticuerpo contra PSCA, y un anticuerpo contra PSMA.

El "factor de crecimiento" en dichos "agentes farmacéuticos que inhiben la acción de los factores de crecimiento celular o receptores de los factores de crecimiento celular" puede ser cualquiera siempre que el mismo promueva la proliferación celular, que es normalmente péptido que tiene un peso molecular de no más que 20.000 que es capaz de exhibir su actividad en bajas concentraciones mediante la unión a un receptor.

Los ejemplos del mismo incluyen (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que el mismo [por ejemplo, EGF, heregulina TGF- α , HB-EGF etc.], (2) insulina o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que el mismo [por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento similar a la insulina)-1 o IGF-2], (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que el mismo [por ejemplo, FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos) o FGF-10], y (4) otros factores de crecimiento celular [por ejemplo, CSF (factor de estimulación de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleuquina-2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF β (factor de crecimiento transformante β), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos) o VEGF (factor de crecimiento de células endoteliales vasculares)].

Los ejemplos del "receptores del factor de crecimiento" incluyen cualquier receptor capaz de unirse a los factores de crecimiento celular mencionados más arriba, tal como receptor de EGF, HER2, HER3 y HERO que pertenecen a la misma familia que aquella del receptor de EGF, receptor de insulina, receptor de IGF, receptor de FGF -1 y receptor de FGF -2.

Los ejemplos de "agentes farmacéuticos que inhiben la acción de los factores de crecimiento celular y receptores de los mismos" incluyen trastuzumab (Herceptin (marca comercial); anticuerpo HER2), mesilato de imatinib, ZD1839, cetuximab, gefitinib y erlotinib.

Los ejemplos de "agentes farmacéuticos que inhiben la angiogénesis" incluyen anticuerpos contra VEGF (por ejemplo, bevacizumab), anticuerpos contra receptores de VEGF, inhibidores de quinasa del receptor de VEGF (por ejemplo, SU11248 etc.), inhibidores de quinasa del receptor de PDGF, inhibidores de quinasa Tie2 y talidomida.

Además de los fármacos anteriores, también puede utilizarse L-asparaginasa, aceglatona, clorhidrato de procarbazona, sal de complejo de protoporfirina-cobaltot, hematoporfirina de mercurio-sodio, inductor de diferenciación (por ejemplo, retinoid, vitamina D, etc.), bloqueador α (por ejemplo, clorhidrato de tamsulosina, naftopidil, urapidil, alfuzosina, terazosina, prazosina, silodosina, etc.) inhibidor de serina/treonina quinasa, antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo, atrasentan etc.), inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib etc.), inhibidor de Hsp90 (por ejemplo, 17-AAG etc.), spironolactona, minoxidil, lia-hidroxiprogesterona, e inhibidor de la resorción ósea, agente supresor de metástasis (por ejemplo, ácido zoledronico, ácido alendronico, ácido pamidronico, ácido etidronico, ácido ibandronico, ácido clodronico).

Como "antiemético", mejoradores de motilidad gástrica tal como antagonista de 5-HT $_3$ tal como ondansetron, clorhidrato de tropisetron, azasetron, ramosetron, granisetron, mesilato de dolasetron y palonosetron, y antagonistas

de 5-HT₄ tal como domperidona, mosaprida y metoclopramida; reguladores de la motilidad del tracto gastrointestinal tal como trimebutina; agentes farmacéuticos de fenotiazina tal como maleato de proclorperazina, prometazina y tietilperazina; tranquilizantes tal como haloperidol, fenolfitalinato de clorpromazina, diazepam y droperidol; esteroides tal como dexametasona, prednisolona, betametasona y triamcinolona; así como ácido dimetilhidrina, difenhidramina, hioscina, hidrobromuro de hioscina y tetrabenazina.

Como derivado del antes mencionado LH-RH, se utiliza un derivado de LH-RH o una sal del mismo efectiva para la enfermedad hormona dependiente, particularmente enfermedad dependiente de la hormona sexual tal como cáncer dependiente de la hormona sexual (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de mama, tumor de glándula pituitaria o cáncer de hígado), hipertrofia de próstata, endometriosis, histeromioma, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual y síndrome ovárico poliquístico y anticoncepción (o infertilidad cuando se utiliza el efecto rebote después de la interrupción del fármaco). Además, también se utiliza un derivado de LH-RH o una sal del mismo efectiva para el tumor maligno o benigno, que es dependiente de la hormona sexual pero sensible a LH-RH.

Los ejemplos específicos del derivado de LH-RH o una sal del mismo incluyen los péptidos que se describen en Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives (The Parthenon Publishing Group Ltd., publicado en 1996), JP-A-3-503165, JP-A-3-101695, JP-A-7-97334 y JP-A-8-259460.

Los ejemplos del derivado de LH-RH incluyen un agonista de LH-RH y un antagonista de LH-RH. Como antagonista de LH-RH, por ejemplo, se utilizan péptido fisiológicamente activo representado por la fórmula X-D2Na1-D4C1Phe-D3Pa1-Ser-A-B-Leu-C-Pro-DAlaNH₂ en la que X es **N(4H₂-furoil)Gly** o NAc, A es un residuo seleccionado de NMeTyr, Tyr, Aph(Atz) y NMeAph(Atz), B es un residuo seleccionado de DLys(Nic), DCit, DLys(AzaglyNic), DLys(AzaglyFur), DhArg(Et₂), DAph(Atz) y DhCi, y C es Lys(Nisp), Arg o hArg(Et₂), o una sal del mismo, particularmente preferiblemente se utilizan abarelix, ganirelix, cetrorelix, 5-(N-bencil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorobencil)-6-[4-(3-metoxiureido)fenil]-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, 5-(N-bencil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorobencil)-6-[4-(3-etilureido)fenil]-3-feniltieno(2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona o hidrocloreuro de 5-(N-bencil-N-metilaminometil)-1-(2,6-difluorobencil)-6-(4-(3-etilureido)fenil)-3-feniltieno[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Como agonista de LH-RH, por ejemplo, se utilizan péptidos fisiológicamente activos representados por la fórmula 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en la que Y es un residuo seleccionado de DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal y DHis(ImBzl), y Z es NH-C₂H₅ o Gly-NH₂, o una sal del mismo. Por ejemplo, los mismos son acetato de goserelina o buserelina. Particularmente, es preferente el péptido en el que Y es DLeu y Z es NH-C₂H₅ (es decir, péptido A representado por 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅; leuprorelina) o una sal del mismo (por ejemplo, acetato).

Cuando el aminoácido, péptido o grupo protector del polipéptido que se describe en la presente especificación están indicado utilizando abreviaturas, las mismas se basan en las abreviaturas de acuerdo a la Comisión sobre Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB o abreviaturas convencionales del campo. Cuando está presente un isómero óptico debido al aminoácido, esto significa una forma L a menos que se especifique lo contrario.

Los ejemplos de abreviaturas son los siguientes.

Abu : ácido aminobutírico

Aibu : ácido 2-aminobutírico

Ala : alanina

Arg : arginina

Gly : glicina

His : histidina

Ile : isoleucina

Leu : leucina

Met : metionina

Nle : norleucina

Nval : norvalina

Phe : fenilalanina

Phg: fenilglicina

Pro : prolina

(Pyr)Glu : ácido piroglutámico

Ser : serina

Thr : treonina

5 Trp : triptofan

Tyr : tirosina

Val : valina

D2Na1: residuo de D-3-(2-naftil)alanina

DSer(tBu): O-terc-butil-D-serina

10 DHis(ImBzl): Nⁱⁿ-bencil-D-histidina

PAM : fenilacetamidometilo

Boc t-butiloxycarbonilo

Fmoc : 9-fluorenilmetiloxycarbonilo

Cl-Z : 2-cloro-benciloxycarbonilo

15 Br-Z : 2-bromo-benciloxycarbonilo

Bzl : bencilo

C1₂-Bzl: 2,6-diclorobencilo

Tos: p-toluenosulfonilo

HONb : N-hidroxi-5-norbornano-2,3-dicarboxiimida

20 HOBt : 1-hidroxibenzotriazol

HOObt: 3-hidroxi-3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazina

MeBzl: 4-metilbencilo

Bom : benciloximetilo

Bum : t-butoxi metilo

25 Trt : tritilo

DNP : dinitrofenilo

DCC : N,N'-diciohexilcarbodiimida

De los fármacos mencionados más arriba, los fármacos concomitantes preferibles son un agonista de LH-RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina, etc.).

30 Cuando se utiliza el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante en combinación, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no es limitado, y el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante pueden administrarse a un sujeto de administración en forma simultánea, o pueden administrarse en tiempos diferentes. La dosificación del fármaco concomitante puede determinarse de acuerdo a la dosis clínicamente utilizada, y puede seleccionarse en forma apropiada dependiendo de un sujeto de administración, vía de administración, enfermedad y combinación.

El modo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está particularmente limitado, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante solamente necesitan estar combinados en la administración. Los ejemplos de dicho modo de administración incluyen los siguientes:

40 (1) administración de una preparación simple obtenida mediante el procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que han sido producidos en forma separada, por la

misma vía de administración, (3) administración de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que han sido producidos en forma separada, por la misma vía de administración en una forma escalonada, (4) administración simultánea de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que han sido producidos en forma separada, por diferentes vías de administración, y (5) administración de dos clases de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que han sido producidos en forma separada, por diferentes vías de administración en forma escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, o en el orden inverso). A continuación, estos modos de administración se abrevian conjuntamente como el fármaco concomitante de la presente invención.

- 10 El fármaco concomitante de la presente invención tiene baja toxicidad, y por ejemplo, el compuesto de la presente invención y/o el fármaco concomitante mencionado más arriba pueden mezclarse, de acuerdo a un procedimiento conocido por sí mismo, con un vehículo aceptable para uso farmacológico para dar composiciones farmacéuticas, tal como comprimidos (incluyendo comprimido recubierto con azúcar), polvos, gránulos, cápsulas (incluyendo cápsula blanda), soluciones, inyecciones, supositorios y agentes de liberación sostenida, que pueden administrarse en forma
- 15 segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, local, recto o vena). Una inyección puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, en el órgano, por vía intranasal, intradérmica, por instilación, por vía intracerebral, intrarectal, vaginal e intraperitoneal, intratumoral, o próxima al tumor, o directamente a la lesión.

- 20 Como vehículo aceptable para uso farmacológico que puede utilizarse para producir el fármaco concomitante de la presente invención, pueden utilizarse aquellos similares a los vehículos aceptables para uso farmacológico mencionados más arriba que pueden utilizarse para la composición farmacéutica de la presente invención.

La relación de composición del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención puede seleccionarse en forma apropiada dependiendo de un sujeto de administración, vía de administración y enfermedades.

- 25 Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de preparación, y habitualmente es de aproximadamente 0,01 a 100% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 20% en peso, en base a la preparación completa.

- 30 El contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de preparación, y habitualmente es de aproximadamente 0,01 a 100% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 20% en peso, en base a la preparación completa.

El contenido de aditivos tal como vehículo en el agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la forma de preparación, y habitualmente es de aproximadamente 1 a 99,99% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10 a 90% en peso, en base a la preparación completa.

- 35 En el caso cuando el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se preparan en forma separada respectivamente, pueden adoptarse los mismos contenidos.

Estas preparaciones pueden producirse mediante un procedimiento conocido por sí mismo habitualmente utilizado en un proceso de separación.

- 40 Por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden hacerse en una inyección acuosa junto con un agente dispersante (por ejemplo, Tween 80 (fabricado por Atlas Powder,), HCO 60 (fabricado por Nikko Chemicals), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa o dextrina), un estabilizante (por ejemplo, ácido ascórbico o piro-sulfito de sodio), un tensioactivo (por ejemplo, Polisorbato 80 o macrogol), un solubilizante (por ejemplo, glicerina o etanol), un tampón (por ejemplo, ácido fosfórico y sal de metal
- 45 álcali del mismo o ácido cítrico y sal de metal álcali del mismo), un agente isotonzante (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, sorbitol o glucosa), un regulador de pH (por ejemplo, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio), un conservante (por ejemplo, parahidroxibenzoato de etilo, ácido benzoico, metilparaben, propilparaben o alcohol bencílico), un agente de disolución (por ejemplo, Glicerina concentrada o meglumina), un agente solubilizante (por ejemplo, propilenglicol o sacarosa), un agente sedante (por ejemplo, glucosa o alcohol bencílico), o puede disolverse, suspenderse o emulsionarse en un aceite vegetal tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón y aceite de maíz o un agente solubilizante tal como propilenglicol y prepararse generando una
- 50 inyección oleosa, por lo que se produce una inyección.

- 55 Para producir una preparación para la administración oral, un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa o almidón), un agente disgregante (por ejemplo, almidón o carbonato de calcio), un ligante (por ejemplo, almidón, goma arábica, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa), un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de magnesio o polietilenglicol 6000), por ejemplo, puede añadirse al compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, de acuerdo a un procedimiento conocido por sí mismo, y la mezcla puede moldearse por compresión, después si se desea, el producto moldeado puede recubrirse mediante un procedimiento conocido por sí mismo para los fines de enmascarar el sabor, propiedad entérica o durabilidad, para obtener una preparación para la

administración oral. Como agente de recubrimiento, por ejemplo, puede utilizarse hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Pluronic F68, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroximetilcelulosa, Eudragit (copolímero de ácido acrílico ácido metacrílico, fabricado por Rohm, DE), pigmento (por ejemplo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, etc.). La preparación para la administración oral puede ser cualquiera de una preparación de liberación inmediata y una preparación de liberación sostenida.

Por ejemplo, para dar un supositorio, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden fabricarse generando un supositorio sólido oleoso o acuoso, semisólido o líquido de acuerdo a un procedimiento conocido por sí mismo. Como sustrato oleoso que debe utilizarse para la composición mencionada más arriba, por ejemplo, se detallan glicéridos de ácidos grasos superiores [por ejemplo, manteca de cacao, Witepsols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania), etc.], ácido graso de cadena media [por ejemplo, Miglyols (fabricado por Dynamit Nobel, Alemania), etc.], o aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja o aceite de semilla de algodón). Además, como sustrato acuoso, por ejemplo, se detallan polietilenglicoles, propilenglicol, y como sustrato de gel acuoso, por ejemplo, se detallan gomas naturales, derivados de celulosa, polímeros de vinilo y polímeros de ácido acrílico.

Como preparación de liberación sostenida mencionada más arriba, se utilizan microcápsulas de liberación sostenida.

La microcápsula de liberación sostenida puede producirse mediante un procedimiento conocido por sí mismo y, por ejemplo, se forma y se administra preferiblemente una preparación de liberación sostenida tal como una que se muestra en el siguiente punto [2].

El compuesto de la presente invención preferiblemente se moldea generando una preparación de administración oral tal como una preparación sólida (por ejemplo, polvo, gránulo, comprimido, cápsula), o ase moldea generando una preparación de administración rectal tal como a supositorio. Particularmente, una preparación de administración oral es preferente.

El fármaco concomitante puede fabricarse generando la forma de fármaco mencionada más arriba dependiendo de la clase de fármaco.

[1] Una inyección del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y preparación de la misma, [2] una preparación de liberación sostenida o preparación de liberación inmediata del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y preparación de la misma, [3] un agente de integración rápida sublingual, bucal o intraoral del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y preparación del mismo, se describirán específicamente a continuación.

[1] Inyección y preparación de la misma

Una inyección preparada disolviendo el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en agua es preferente. Puede permitirse que esta inyección contenga un benzoato y/o salicilato.

La inyección se obtiene disolviendo el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y si se desea, un benzoato y/o salicilato, en agua.

Como las sales de ácido benzoico y ácido salicílico mencionadas más arriba, por ejemplo, se utilizan sales de metales alcali tal como sodio y potasio, sales de metales alcalino térreos tal como calcio y magnesio, sales de amonio, sales de meglumina y sales con sales ácidas orgánicas tal como trometamol, etc.

La concentración del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en una inyección es de 0,5 a 50 % en p/v, preferiblemente de aproximadamente 3 a 20 % en p/v. La concentración de un benzoato y/o salicilato es de 0,5 a 50 % en p/v, preferiblemente de aproximadamente 3 a 20 % en p/v.

En esta inyección, pueden mezclarse en forma apropiada aditivos habitualmente utilizados en una inyección, por ejemplo, un estabilizante (por ejemplo, ácido ascórbico o piro-sulfato de sodio), un tensioactivo (por ejemplo, Polisorbato 80 o macrogol), un solubilizante (por ejemplo, glicerina o etanol), un tampón (por ejemplo, ácido fosfórico y sal de metal alcali del mismo o ácido cítrico y sal de metal alcali del mismo), un agente isotonzante (por ejemplo, cloruro de sodio y cloruro de potasio), un agente dispersante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina), un regulador de pH (por ejemplo, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio), un conservante (por ejemplo, parahidroxibenzoato de etilo o ácido benzoico), un agente de disolución (por ejemplo, glicerina concentrada o meglumina), un agente solubilizante (por ejemplo, propilenglicol o sacarosa), un agente sedante (por ejemplo, glucosa o alcohol bencílico). Estos aditivos en general son mezclados en una proporción habitualmente utilizada en una inyección.

Es ventajoso que el pH de una inyección sea controlado de pH 2 a 12, preferiblemente de pH 2,5 a 8,0 mediante la adición de un regulador de pH.

Una inyección se obtiene disolviendo el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y si se desea,

un benzoato y/o un salicilato, y si es necesario, los aditivos mencionados más arriba en agua. Los mismos pueden disolverse en cualquier orden, y pueden disolverse en forma apropiada de la misma manera que en un procedimiento convencional para producir una inyección.

- 5 Una solución acuosa para inyección se calienta en forma ventajosa, alternativamente, por ejemplo, la esterilización de filtro o esterilización con calor a alta presión puede conducirse de la misma manera que para una inyección habitual, para proporcionar una inyección.

Es ventajoso que una solución acuosa para inyección sea sometida a 100 a 121°C durante 5 a 30 minutos.

Además, puede producirse una preparación dotada de una propiedad antibacteriana de una solución también de manera que la misma pueda utilizarse como una preparación que es dividida y administrada múltiples veces.

- 10 [2] Preparación de liberación sostenida o preparación de liberación inmediata, y preparación de las mismas

Una preparación de liberación sostenida es preferente, que se obtiene, si se desea, recubriendo un núcleo que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante con un agente formador de película tal como una sustancia insoluble en agua o polímero hinchable. Por ejemplo, una preparación de liberación sostenida para la administración oral de administración de una vez por día es preferente.

- 15 Como sustancia insoluble en agua utilizada en un agente formador de película, se detallan, por ejemplo, éteres de celulosa tal como etilcelulosa y butilcelulosa, ésteres de celulosa tal como acetato de celulosa y propionato de celulosa, ésteres polivinílicos tal como acetato de polivinilo y butirato de polivinilo, copolímeros de ácido acrílico/ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato metilo, copolímeros de metacrilato de etoxietilo/metacrilato de cinnamoetilo /metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímeros de ácido metacrílico alquilamida, poli(metilmecacrilato), polimetacrilatos, polimethacrilamidas, copolímeros de aminoalquilo metacrilato, poli(anhídrido metacrílico), copolímeros de glicidilo metacrilato, particularmente, polímeros a base de ácido acrílico tal como Eudoragit (Rohm Pharma) tal como Eudoragit RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (copolímero de acrilato de etilo / metacrilato de metilo/cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) y Eudoragit NE-30D (copolímero de metacrilato de metilo acrilato de etilo), aceites hidrogenados tal como aceite de castor
20 hidrogenado (por ejemplo, Lubri wax (Freund Corporation)), ceras tal como cera de carnauba, éster de ácido graso de glicerina y parafina, y ésteres grasos de poliglicerina.

- 25 Como polímero hinchable, son preferibles los polímeros que tienen un grupo de disociación ácido y que muestran hinchazón dependiente del pH, y son preferibles los polímeros que tienen un grupo de disociación ácido, que manifiestan poca hinchazón en regiones ácidas tal como en estómago y gran hinchazón en regiones neutrales tal como en el intestino delgado e intestino grueso.

Como dicho polímero que tiene un grupo de disociación ácido y que muestran hinchazón dependiente del pH, se detallan los polímeros de ácido poliacrílico reticulados tal como, por ejemplo, Carbomer 934P, 940, 941, 974P, 980 y 1342, policarbofilo, policarbofilo de calcio (los últimos dos son fabricados por BF Goodrich), Hiviswako 103, 104, 105 y 304 (todos son fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

- 35 El agente formador de película utilizado en una preparación de liberación sostenida además puede contener una sustancia hidrofílica.

- Como sustancia hidrofílica, por ejemplo, pueden mencionarse polisacáridos que pueden contener un grupo sulfato tal como pululano, dextrina y alginato de metal álcali, polisacáridos que tienen hidroxialquilo o carboxialquilo tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y polietilenglicol.

- El contenido de una sustancia insoluble en agua en el agente formador de película de una preparación de liberación sostenida es de aproximadamente 30 a aproximadamente 90% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 35 a aproximadamente 80% (p/p), más preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 75% (p/p), el contenido de un polímero hinchable es de aproximadamente 3 a aproximadamente 30% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 15% (p/p). el agente formador de película además puede contener una sustancia hidrofílica, y en cuyo caso, el contenido de a sustancia hidrofílica en el agente formador de película es aproximadamente 50% (p/p) o menos, preferiblemente aproximadamente 5 a 40% (p/p), más preferiblemente de aproximadamente 5 a 35% (p/p). Este % (p/p) indica el % en peso en base a una composición de agente formador de película que se obtiene eliminando un disolvente (por ejemplo, agua, alcoholes inferiores tal como metanol y etanol) de una solución de agente formador de película.

La preparación de liberación sostenida se produce mediante la preparación de un núcleo que contiene un fármaco tal como se ejemplifica más abajo, después, recubriendo el núcleo resultante con una solución de agente formador de película preparada resolviendo con calor una sustancia insoluble en agua o polímero hinchable o disolviendo o dispersando la misma en un disolvente.

- 55 I. Preparación del núcleo que contiene el fármaco

La forma del núcleo que contiene un fármaco que debe recubrirse con un agente formador de película (de aquí en adelante, a veces simplemente denominado como núcleo) no es particularmente limitado, y preferiblemente, el núcleo se forma en partículas tal como un gránulo o partícula fina.

- 5 Cuando el núcleo es compuesto por gránulos o partículas finas, el tamaño de partícula promedio del mismo es preferiblemente de aproximadamente 150 a aproximadamente 2000 μm , más preferiblemente, de aproximadamente 500 a aproximadamente 1400 μm .

10 La preparación del núcleo puede realizarse mediante un procedimiento de producción habitual. Por ejemplo, un excipiente apropiado, agente ligante, agente disgregante, lubricante, estabilizante se mezclan con un fármaco, y la mezcla se somete a un procedimiento de granulación por extrusión en húmedo o procedimiento de granulación de lecho fluidizado para preparar un núcleo.

El contenido de fármacos en un núcleo es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 95% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 80% (p/p), más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 70% (p/p).

- 15 Como el excipiente contenido en el núcleo, por ejemplo, se utilizan sacáridos tal como sacarosa, lactosa, manitol, glucosa, almidón, celulosa cristalina, fosfato de calcio y almidón de maíz. Entre ellos, son preferibles la celulosa cristalina, almidón de maíz.

20 Como agente ligante, por ejemplo, se utilizan alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, polivinil pirrolidona, Pluronic F68, goma arábiga, gelatina y almidón. Como agente disgregante, por ejemplo, se utilizan carboximetilcelulosa cálcica (ECG505), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), polivinilpirrolidona reticulada (Crospovidona) y hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (L-HPC). Entre ellos, son preferentes hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior. Como lubricante e inhibidor de coagulación, por ejemplo, se utilizan talco, estearato de magnesio y sales inorgánicas de los mismos, y como lubricante, se utiliza polietilenglicol. Como estabilizante, se utilizan ácidos tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido maleico.

- 25 Un núcleo también puede prepararse, además de los mencionado más arriba, por ejemplo, mediante un procedimiento de granulación por enrollamiento en el que un fármaco o una mezcla de un fármaco con un excipiente o lubricante se añaden en porciones a la partícula del vehículo inerte que es el centro del núcleo pulverizando al mismo tiempo un ligante disuelto en un disolvente apropiado tal como agua o alcohol inferior (por ejemplo, metanol o etanol), un procedimiento de recubrimiento en bombo, un procedimiento de recubrimiento en lecho fluidizado o un procedimiento de granulación en fundido. Como partícula del vehículo inerte, por ejemplo, pueden utilizarse aquellas hechas de sacarosa, lactosa, almidón, celulosa cristalina o ceras, y el tamaño de partícula promedio de la misma es preferiblemente de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 1500 μm .

35 Para separar un fármaco contenido en un núcleo y un agente formador de película, la superficie del núcleo puede recubrirse con un agente protector. Como agente protector, por ejemplo, se utilizan las sustancias hidrofílicas mencionadas más arriba o sustancias insolubles en agua. Como agente protector, se utilizan preferiblemente polietilenglicol, y polisacáridos que tienen hidroxialquilo o carboxialquilo, se utilizan más preferiblemente, hidroxipropilmetilcelulosa y hidroxipropilcelulosa. El grupo protector puede contener, como estabilizante, ácidos tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido maleico, y lubricantes tal como talco. Cuando se utiliza el grupo protector, la cantidad de recubrimiento es de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% (p/p), preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% (p/p), más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8% (p/p), en base al núcleo.

El grupo protector puede recubrirse mediante un procedimiento de recubrimiento habitual, y específicamente, el grupo protector puede recubrirse mediante recubrimiento por pulverización del núcleo, por ejemplo, mediante un procedimiento de recubrimiento en lecho fluidizado o procedimiento de recubrimiento en bombo.

45 II. recubrimiento del núcleo con el agente formador de película

Un núcleo obtenido en la etapa I mencionada más arriba se recubre con una solución de agente formador de película obtenida resolviendo con calor la sustancia insoluble en agua mencionada más arriba y el polímero hinchable dependiente del pH, y una sustancia hidrofílica, o disolviendo o dispersando los mismos en un disolvente, para dar una preparación de liberación sostenida.

- 50 Como procedimiento para recubrir un núcleo con una solución de agente formador de película, por ejemplo, se detalla un procedimiento de recubrimiento por pulverización.

La relación de composición de una sustancia insoluble en agua, polímero hinchable o sustancia hidrofílica en una solución de agente formador de película aproximadamente se selecciona de manera tal que los contenidos de estos componentes en una película recubierta sean los contenidos mencionados más arriba, respectivamente.

- 55 La cantidad de recubrimiento de un agente formador de película es de aproximadamente 1 a aproximadamente 90%

(p/p), preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 50% (p/p), más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% (p/p), en base a un núcleo (no incluyendo la cantidad de recubrimiento del agente protector).

- 5 Como disolvente en una solución de agente formador de película, puede utilizarse agua o un disolvente orgánicos solos o en mezcla con la misma. En el caso del uso de una mezcla, la relación de mezclado de agua y un disolvente orgánicos (agua/disolvente orgánico: en peso) puede variarse en el intervalo de 1 a 100%, y es preferiblemente de 1 a aproximadamente 30%. El disolvente orgánico no es particularmente limitado siempre que disuelva una sustancia insoluble en agua, y por ejemplo, se utilizan alcoholes inferiores tal como alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, alcanona inferior tal como acetona, acetonitrilo, cloroformo y cloruro de metileno.
- 10 Entre los mismos, son preferibles los alcoholes inferiores, y alcohol etílico y alcohol isopropílico son particularmente preferibles. Se utilizan preferiblemente agua, y una mezcla de agua con un disolvente orgánico como disolvente para un agente formador de película. En este caso, si es necesario, un ácido tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido maleico también pueden añadirse en una solución de agente formador de película para estabilizar la solución de agente formador de película.
- 15 Una operación de recubrimiento por recubrimiento por pulverización puede efectuarse mediante un procedimiento de recubrimiento por pulverización, y específicamente, puede realizarse mediante un procedimiento de recubrimiento por pulverización de una solución de agente formador de película sobre un núcleo mediante un procedimiento de recubrimiento en lecho fluidizado o procedimiento de recubrimiento en bombo. En este caso, si es necesario, también puede añadirse talco, óxido de titanio, estearato de magnesio, estearato de calcio o también puede añadirse ácido silícico anhidro
- 20 liviano como un lubricante, y también puede añadirse éster de ácido graso de glicerina, aceite de castor hidrogenado, citrato de trietilo, alcohol etílico o alcohol de estearilo como un plastificante.

Después del recubrimiento con un agente formador de película, si es necesario, puede mezclarse un agente antiestático tal como talco d.

- 25 La preparación de liberación inmediata puede ser líquida (solución, suspensión, emulsión) o sólida (partícula, píldora, comprimido). Se utilizan agentes orales y agentes parenterales tal como una inyección, y son preferible los agente orales.

- La preparación de liberación inmediata, habitualmente, puede contener, además de un fármaco de componente activo, también vehículos, aditivos y excipientes convencionalmente utilizados en el campo de producción (de aquí en adelante, a veces abreviado como excipiente). El excipiente de preparación que debe utilizarse no es particularmente limitado siempre que el mismo sea un excipiente comúnmente utilizado como un excipiente de preparación. Por ejemplo, como excipiente para una preparación sólida oral, se detallan lactosa, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina (Avicel PH101, fabricado por Asahi Kasei Corporation), azúcar en polvo, azúcar granulada, manitol, ácido silícico anhidro liviano, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y L-cisteína, y preferiblemente se detallan almidón de maíz y manitol. estos excipientes pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más. El
- 30 contenido del excipiente es, por ejemplo, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 99,4 % p/p, preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 98,5 % p/p, más preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 97 % p/p, en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.
- 35

- El contenido de un fármaco en la preparación de liberación inmediata puede seleccionarse apropiadamente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 95%, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.
- 40

- Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, la misma habitualmente contiene, además de los componentes mencionado más arriba, también un agente de integración. Como este agente de integración, por ejemplo, se utilizan carboximetilcelulosa cálcica (ECG-505, fabricada por Gotoku Yakuhin), croscarmelosa sódica (por ejemplo, Actisol, fabricada por Asahi Kasei Corporation), crospovidona (por ejemplo, Kollidon CL, fabricada por BASF), hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilalmidón (fabricado por Matsutani Kagaku K.K.), carboximetilalmidón sódico (Exprotab, fabricado por Kimura Sangyo) y almidón parcialmente pregelificado (PCS, fabricado por Asahi Kasei Corporation), y por ejemplo, pueden utilizarse aquellos que desintegran un gránulo absorbiendo agua en contacto con agua, provocando la hinchazón, o haciendo un canal entre un ingrediente efectivo que constituye el núcleo y un excipiente.
- 45 Estos agentes disgregantes pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más. La cantidad del agente disgregante que debe utilizarse se selecciona apropiadamente dependiendo de la clase y cantidad de mezclado de un fármaco que debe utilizarse y diseño de propiedad de liberación, y por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 30 % p/p, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 % p/p, en base a la cantidad total del agente de liberación rápida.
- 50

- 55 Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, la misma además puede contener, además de la composición mencionada más arriba, si se desea, aditivos convencionales en preparaciones sólidas. Como dicho aditivo, se utilizan, por ejemplo, un ligante (por ejemplo, sacarosa, gelatina, goma arábica en polvo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, pululano y dextrina), un lubricante (por ejemplo, polietilenglicol, estearato de magnesio, talco, ácido silícico anhidro liviano (por

ejemplo, Aerosil (Nippon Aerosil)), un tensioactivo (por ejemplo, tensioactivos aniónicos tal como alquilsulfato de sodio, tensioactivos no iónicos tal como éster de ácido graso de polioxietileno y ácido graso de polioxietileno sorbitan, derivados de aceite de castor de polioxietileno), un colorante (por ejemplo, materia colorante de alquitrán, caramelo, óxido de hierro rojo, óxido de titanio, riboflavinas), si es necesario, un agente apetitoso (por ejemplo, agente edulcorante, agente saborizante), un adsorbente, conservante, agente humectante y agente antiestático. Además, también puede añadirse como estabilizante, un ácido orgánico tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico y ácido fumárico.

Como el ligante mencionado más arriba, preferiblemente se utilizan hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol y polivinilpirrolidona.

- 10 La preparación de liberación inmediata puede prepararse, en base a una tecnología habitual para producir preparaciones, mediante el mezclado de los componentes mencionados más arriba, y si es necesario, además amasando la mezcla, y moldeándola. El mezclado mencionado más arriba es conducido mediante procedimiento generalmente utilizados, por ejemplo, mezclado o amasado. específicamente, cuando una preparación de liberación inmediata se forma, por ejemplo, generando una partícula, la misma puede prepararse, de acuerdo a el mismo
- 15 medio que en el procedimiento mencionado más arriba para preparar un núcleo de una preparación de liberación sostenida, mediante el mezclado de los componentes utilizando un granulador vertical, amasador universal (fabricado por Hata Tekkosho) o granulador de lecho fluidizado FD-SS (fabricado por Powrex Corporation), y después, granulando la mezcla mediante un procedimiento de granulación por extrusión en húmedo o procedimiento de granulación.

- 20 La preparación de liberación inmediata y preparación de liberación sostenida obtenidas de ese modo pueden fabricarse por sí mismas en preparaciones o pueden fabricarse como preparaciones apropiadamente junto con excipientes de preparaciones, en forma separada, mediante un procedimiento común, después, pueden administrarse en forma simultánea o pueden administrarse en combinación en cualquier intervalo de de administración, o pueden fabricarse por sí mismas en una preparación oral (por ejemplo, gránulo, partícula fina,
- 25 comprimido o cápsula) o pueden fabricarse en una preparación oral apropiadamente junto con excipientes de preparación. También puede permitirse que sean fabricadas en gránulos o partículas finas, y pueden verse en la misma cápsula que debe utilizarse como una preparación para la administración oral.

[3] Agente de disgregación rápida sublingual, bucal o intraoral y preparación del mismo

- 30 Los agentes de disgregación rápida sublinguales, bucales o intraorales pueden ser una preparación sólida tal como comprimido, o pueden ser un parche para membrana de mucosa oral (película).

Como agente de disgregación rápida sublingual, bucal o intraoral, es preferente una preparación que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente. El mismo puede contener también agentes auxiliares tal como un lubricante, agente isotonzante, vehículo hidrofílico, polímero dispersable en agua o estabilizante. Además, ara la fácil absorción y biodisponibilidad incrementada, también pueden estar contenidos

35 β -ciclodextrina o derivados de β -ciclodextrina (por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina).

- Como el excipiente mencionado más arriba, se detallan lactosa, sucrosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina y ácido silícico anhidro liviano. Como lubricante, se detallan estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal, y particularmente son preferibles, estearato de magnesio y sílice coloidal. Como agente isotonzante se detallan cloruro de sodio, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, glicerina y urea, y particularmente es
- 40 preferente manitol. Como vehículo hidrofílico, se detallan los vehículos hidrofílicos hinchables tal como celulosa cristalina, etilcelulosa, polivinilpirrolidona reticulable, ácido silícico anhidro liviano, ácido silícico, fosfato de dicalcio y carbonato de calcio, y particularmente es preferente celulosa cristalina (por ejemplo, celulosa microcristalina). Como polímero dispersable en agua, se detallan las gomas (por ejemplo, goma de tragacanto, goma acacia, goma aguar), alginatos (por ejemplo, alginato de sodio), derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa,
- 45 hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), gelatina, almidón acuoso, ácidos poliacrílicos (por ejemplo, Carbomer), ácido polimetacrílico, alcohol polivinílico, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, policarbofilo y ascorbato palmitatos, y son preferentes hidroxipropilmetilcelulosa, ácido poliacrílico, alginato, gelatina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona y polietilenglicol. Particularmente, es preferente hidroxipropilmetilcelulosa. Como estabilizante, se detallan cisteína, tiosorbitol, ácido tartárico, ácido cítrico, carbonato de sodio, ácido ascórbico,
- 50 glicina y sulfito de sodio, y particularmente son eferentes ácido cítrico y ácido ascórbico.

El agente de disgregación rápida sublingual, bucal o intraoral puede producirse mezclando el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente mediante un procedimiento conocido por sí mismo. Además, si se desea, pueden mezclarse los agentes auxiliares mencionados más arriba tal como un lubricante, agente isotonzante, vehículo hidrofílico, polímero dispersable en agua, estabilizante, colorante, agente edulcorante y conservante. El agente de disgregación rápida sublingual, bucal o intraoral se obtiene mezclando los componentes mencionado más arriba simultáneamente o en un intervalo de tiempo, sometiendo después la mezcla a la fabricación de comprimidos moldeando bajo presión. Para obtener la dureza apropiada, también puede permitirse que los materiales sean humedecidos utilizando un disolvente tal como agua o alcohol si se desea antes y después del proceso de fabricación de comprimidos y después del moldeo, los materiales se secan, para obtener un producto.

En el caso del moldeo en un parche para membrana mucosa (película), el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y el polímero dispersable en agua mencionado más arriba (preferiblemente, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa) y excipiente se disuelven en un disolvente tal como agua, y la solución resultante es fundida para dar una película. Además, también pueden añadirse aditivos tales como un plastificante, estabilizante, antioxidante, conservante, colorante, tampón y agente edulcorante. Para impartir la elasticidad adecuada a la película, pueden estar contenidos glicoles tal como polietilenglicol y propilenglicol, o para mejorar la adhesión de la película a un recubrimiento de membrana de mucosa intraoral, también puede estar contenido un polímero bioadhesivo (por ejemplo, policarbofilo, carbopol). En la fusión, se vierte una solución sobre la superficie no adhesiva, se disemina hasta un espesor uniforme (preferiblemente, aproximadamente 10 a 1000 micrones) mediante una herramienta de aplicación tal como a cuchilla de doctor, después, la solución se seca para formar una película. Puede ser ventajoso que la película formada de ese modo se seque a temperatura ambiente o bajo calentamiento, y se corte en un área deseada.

Como agente de disgregación rápida intraoral preferible, se utilizan forma de dosificación de dispersión rápida sólida compuesta por un cuerpo de red que comprende el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y un vehículo acuoso o dispersable en agua que es inerte al compuesto de la presente invención o fármaco concomitante. Este cuerpo de red se obtiene mediante la sublimación de un disolvente a partir de la composición sólida constituida por una solución preparada disolviendo el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en un disolvente apropiado.

Es preferente que la composición de un agente de disgregación rápida intraoral contenga un agente formador de matriz y un componente secundario, además del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante.

Los ejemplos del agente formador de matriz incluyen proteínas de animales o proteínas vegetales tal como gelatinas, dextrinas, soja, trigo y proteína de semilla de psilon; sustancias de goma tal como goma arábiga, goma aguar, goma agar y xantano; polisacáridos; ácidos alginicos, carboximetilcelulosas; carageenans; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tal como polivinilpirrolidona; y sustancias obtenidas de un complejo de gelatina-goma arábiga. Además, están contenidos sacáridos tal como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa y trehalosa; sacáridos cíclicos tal como ciclodextrina; sales inorgánicas tal como fosfato de sodio, cloruro de sodio y silicato de aluminio; y aminoácidos que tienen 2 a 12 átomos de carbono tal como glicina, L-alanina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina y L-fenilalanina.

Uno o más de los agentes formadores de matriz pueden introducirse en una solución o suspensión antes de la solidificación. Dicho agente formador de matriz puede estar presente además de un tensioactivo, o puede estar presente mientras un tensioactivo es excluido. Los agentes formadores de matriz ayudan a mantener el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en la solución o suspensión en condición esparcida, además de formar de la matriz.

La composición puede contener componentes secundarios tal como un conservante, antioxidante, tensioactivo, agente espesante, colorante, agente controlador del pH, agente saborizante, agente edulcorante y agente enmascarador de sabor de alimentos. Como colorante apropiado, se detallan óxidos de hierro rojo, negro y amarillo y tinturas FD & C tal como FD & C Azul 2 y FD & C Roo 40 fabricadas por Ellis y Everard. Los ejemplos de agentes saborizantes apropiados incluyen sabor a menta, frambuesa, orozuz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza, uva y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de agente controlador de pH apropiado incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico y ácido maleico. Los ejemplos de agente edulcorante apropiado incluyen aspartamo, acesulfamo K y taumatina. Los ejemplos del agente enmascarador de sabor de alimentos apropiado incluyen bicarbonato de sodio, resina de intercambio iónico, compuestos de inclusión de ciclodextrina, sustancias adsorbentes y apomorfina microencapsulada.

La preparación contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en una cantidad habitualmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso, y son preferibles las preparaciones (tal como el agente sublingual bucal mencionado más arriba) que puede disolver 90% o más del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante (en agua) dentro del intervalo de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 minutos, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 minutos, más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 minutos, y preparaciones disgregantes rápidas intraorales que se desintegran dentro de un intervalo de 1 a 60 segundos, preferiblemente de 1 a 30 segundos, más preferiblemente de 1 a 10 segundos, después de ser colocadas en una cavidad oral.

El contenido del excipiente mencionado más arriba en la preparación total es de aproximadamente 10 a aproximadamente 99% en peso, preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 90% en peso. El contenido del derivado de β -ciclodextrina o β -ciclodextrina en la preparación total es de 0 a aproximadamente 30% en peso. El contenido del lubricante en la preparación total es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso. El contenido del agente isotonzante en la preparación total es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70% en peso. El contenido del vehículo hidrofílico en la preparación total es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente, de aproximadamente 10 a

aproximadamente 30% en peso. El contenido del polímero dispersable en agua en la preparación total es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso, preferiblemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en peso. El contenido del estabilizante en la preparación total es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente, de aproximadamente 1 a 5% en peso. La preparación mencionada más arriba además puede contener aditivos tal como a colorante, agente edulcorante y conservante si es necesario.

La dosificación de un agente de combinación de la presente invención difiere dependiendo de la clase de un compuesto de la presente invención, edad, peso corporal, afección, forma farmacológica, procedimiento de administración, período de administración, y por ejemplo, para un paciente con cáncer de próstata (adulto, peso corporal: aproximadamente 60 kg), el agente de combinación se administra por vía intravenosa, en una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/kg/día, preferiblemente aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día, más preferiblemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, particularmente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg/día, especialmente aproximadamente 1,5 a aproximadamente 30 mg/kg/día, en términos del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, respectivamente, una vez o varias veces en división por día. Por supuesto, debido a que la dosificación tal como se describe más arriba varía dependiendo de diversas condiciones, a veces pueden ser suficientes cantidades más pequeñas que la dosificación mencionada más arriba, además, a veces deben ser administradas cantidades superiores a ese intervalo.

La cantidad del fármaco concomitante puede fijarse en cualquier valor a menos que los efectos colaterales sean problemáticos. La dosificación diaria en términos del fármaco concomitante difiere dependiendo de la severidad del síntoma, edad, sexo, peso corporal, diferencia de sensibilidad del sujeto, período de administración, intervalo, y naturaleza, farmacia, clase de la preparación farmacéutica, clase del ingrediente efectivo, y no está particularmente limitada, y la cantidad de un fármaco es, en el caso de la administración oral por ejemplo, habitualmente de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 100 mg, por 1 kg de un mamífero y este habitualmente se administra una vez a 4 veces en división por día.

En la administración de un agente de combinación de la presente invención, puede permitirse que el compuesto de la presente invención se administre después de la primera administración de los fármacos concomitantes o viceversa, aunque pueden administrarse en forma simultánea. Cuando se administra en un intervalo de tiempo, el intervalo difiere dependiendo del ingrediente efectivo que debe administrarse, forma de fármaco y procedimiento de administración, y por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, se ejemplifica un procedimiento en el que el compuesto de la presente invención se administra dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 1 día, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del fármaco concomitante. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, se ejemplifica un procedimiento en el que el fármaco concomitante se administra dentro del intervalo de tiempo de 1 minuto a 1 día, preferiblemente de 10 minutos a 6 horas, más preferiblemente de 15 minutos a 1 hora después de la administración del compuesto de la presente invención.

En un procedimiento de administración preferible, por ejemplo, el fármaco concomitante que ha sido moldeado en una preparación de administración oral se administra por vía oral en una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 200 mg/kg, y aproximadamente 15 minutos más tarde, el compuesto de la presente invención que ha sido moldeado en una preparación de administración oral se administra por vía oral en una dosis diaria de aproximadamente 0,005 a 100 mg/kg.

Además, la composición farmacéutica o el fármaco concomitante de la presente invención pueden combinarse con una terapia no farmacológica tal como (1) cirugía, (2) quimioterapia hipertensiva utilizando angiotensina II etc., (3) terapia génica, (4) termoterapia, (5) crioterapia, (6) cauterización con láser, y (7) radioterapia.

Por ejemplo, utilizando la composición farmacéutica de la presente invención o el fármaco concomitante de la presente invención antes y después de una operación, o antes y después de un tratamiento que combina dos o tres clases de los mismos, pueden obtenerse efectos de prevención, de expresión de resistencia, alargamiento de la supervivencia libre de enfermedad, supresión de metástasis o recurrencia de cáncer, o apotanasia.

Además, un tratamiento con la composición farmacéutica de la presente invención o el fármaco concomitante de la presente invención puede combinarse con una terapia de soporte [(i) administración de antibiótico (por ejemplo, 0-lactamo tal como pansporina, macrólidos tal como claritromicina, etc.) para la complicación con diversas enfermedades infecciosas, (ii) administración de infusión alta en calorías, preparación de aminoácidos o preparación vitamínica general para la mejora de la desnutrición, (iii) administración de morfina para mitigar el dolor, (iv) administración del agente farmacéutico para reducir efectos colaterales tal como náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, reducción de concentración de hemoglobina, pérdida de cabello, hepatopatía, renopatía, DIC y fiebre, y (v) administración de agente farmacéutico para suprimir la resistencia a múltiples fármacos de cáncer, etc.].

Los ejemplos específicos de un agente farmacéutico para dicho objeto, por ejemplo, "antiemético", incluyen mejoradores de la motilidad gástrica tal como antagonistas de 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetron, clorhidrato de

tropisetron, azasetron, ramosetron, granisetron, mesilato de dolasetron y palonosetron); antagonistas del receptor NK1 (por ejemplo, sendida, CP-99994, CP-100263, CP-122721-1, CP-96345, FK224, RPR100893, NKP608 y aprepitant (EMEND (marca comercial))); antagonistas de 5-HT₄ (por ejemplo, domperidona, mosaprida y metoclopramida); reguladores del tracto gastrointestinal tal como trimebutina; agentes farmacéuticos de fenotiazina tal como maleato de proclorperazina, prometazina y tietilperazina; tranquilizantes tal como haloperidol, fenolfthalinato de clorpromazina, diazepam y droperidol; esteroides tal como dexametasona, prednisolona, betametasona y triamcinolona; así como ácido de dimetilhidrina, difenhidramina, hioscina, hidrobromuro de hioscina y tetrabenazina.

Preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención se administran por vía oral (incluyendo preparaciones de liberación sostenida), por vía intravenosa (incluyendo bolos, infusiones y claturelinos), por vía subcutánea e intramuscular (incluyendo bolos, infusiones y preparaciones de liberación sostenida), por vía transdérmica, intratumoral o proximal antes o después de que se conduce el tratamiento que se describe más arriba.

Como período para la administración de la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de la cirugía, etc., por ejemplo, el mismo puede administrarse una vez aproximadamente 30 minutos a 24 horas antes de la cirugía, etc., o en 1 a 3 ciclos aproximadamente 3 a 6 meses antes de la cirugía, etc. De esta manera, la cirugía, etc. Puede conducirse fácilmente porque, por ejemplo, un tejido de cáncer puede reducirse mediante la administración de la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de la cirugía.

Como período para la administración de la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención después de la cirugía, por ejemplo, el mismo puede administrarse en forma repetida aproximadamente 30 minutos a 24 horas después de la cirugía, en una unidad de varias semanas a 3 meses. De esta manera, el efecto de la cirugía puede mejorarse mediante la administración de la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención después de la cirugía.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de Referencia, Ejemplos, Ejemplos de Preparación y Ejemplos Experimentales.

La elución en cromatografía en columna en los Ejemplos de Referencia y Ejemplos se realizó conforme a la observación por TLC (cromatografía de capa delgada). En la observación de TLC, se utilizó la placa de Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck) como una placa de TLC, el disolvente utilizado como un disolvente de elución en la cromatografía en columna se utilizó como disolvente de desarrollo, y el medio de detección utilizado fue un detector de UV. Como gel de sílice para columna, se utilizó Kieselgel 60F₂₅₄ (malla 70-230) fabricado por Merck nuevamente o Purif-Pack (SI 60 µm), Purif-Pack (NH 60 µm) fabricado por MORITEX. Los espectros de RMN se muestran por RMN de protones con tetrametilsilano como estándar interno, utilizando VARIAN Gemini-200 (espectrómetro del tipo 200 MHz), VARIAN Mercury-300 (300 MHz) o JMTCO400/54 (tipo 400 MHz) (JEOL Ltd.); los valores δ se expresan en ppm. La reacción que utiliza un equipo de reacción de microondas se realizó utilizando Emrys Optimizer fabricado por Biotage. El espectro de absorción infrarrojo (IR) se midió utilizando Paragon 1000 fabricado por PerkinElmer. El punto de fusión se midió utilizando equipo de medición de punto de fusión del tipo MPA100, Optimelt, fabricado por Stanford Research System.

Las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos de Referencias y Ejemplos tienen los siguientes significados.

s : singlete

br : ancho

brs: singlete ancho

d : doblete

t : triplete

q : cuarteto

dd : doble doblete

ddd: doble doble doblete

dt : doble triplete

dq : doble cuarteto

m : multiplete

J : constante de acoplamiento

Hz : hertz

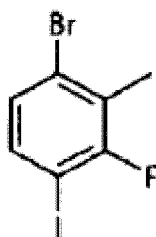
THF : tetrahidrofurano

DMSO: sulfóxido de dimetilo

5 DMF : N,N-dimetilformamida

Ejemplo de Referencia 1

1-bromo-3-fluoro-4-yodo-2-metilbenceno

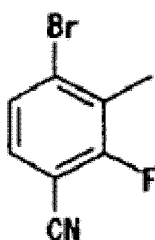


10 Una solución de diisopropilamina (6,06 ml) en THF (100 ml) se enfrió hasta -78°C, se añadió n-butilitio-hexano (24,9 ml, 1,6 mol/l) en gotas y, después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno (10,0 g) en THF (50 ml) en gotas, y la mezcla además se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (2,90 ml) en gotas a -78°C y la mezcla además se agitó a -78°C durante 2 horas, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite marrón (rendimiento: 10,5 g, rendimiento: 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,37 (3H, d, J=2,6Hz), 7,10 (1H, dd, J=8,5,1,1Hz), 7,39-7,46 (1H, m) .

Ejemplo de Referencia 2

4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo

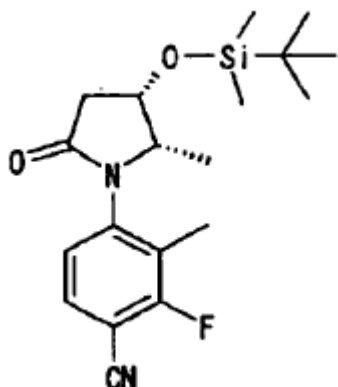


20 A una solución de 1-bromo-3-fluoro-4-yodo-2-metilbenceno (2,00 g) en DMF (15 ml) se añadieron cianuro de zinc (336 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (367 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 100°C durante 5,5 horas. La mezcla de la reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 1,21 g, 89%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,39(3H, d, J=2,6Hz), 7,29-7,36 (1H, m), 7,44-7,50 (1H, m) .

Ejemplo de Referencia 3

4-[(2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililo)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo

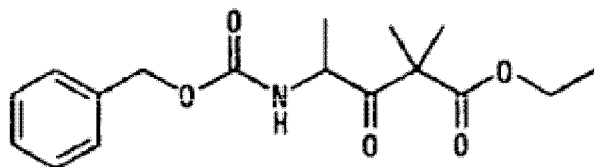


A una solución de 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (1,10 g), (4S,5S)-4-(terc-butildimetil-sililoxi)-5-metilpirrolidin-2-ona (1,18 g), carbonato de cesio (2,51 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (235 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (297 mg) en dioxano (30 ml) se agitó bajo una atmósfera de argón a 80°C durante 8 horas. La mezcla de la reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 347 mg, 19%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,11 (6H, d, J=7,2Hz), 0,91 (9H, s), 1,04 (3H, d, J=6,4Hz), 2,19 (3H, d, J=2,3Hz), 2,50 (1H, dd, J=16,8, 2,4Hz), 2,78 (1H, dd, J=16,8, 5,4Hz), 4,09-4,22 (1H, m), 4,44-4,50 (1H, m), 6,96 (1H, d, J=8,7Hz), 7,45-7,53 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 4

4-[[benciloxi]carbonil]amino}-2,2-dimetil-3-oxopentanoato de etilo

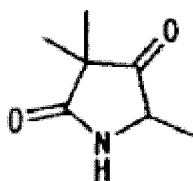


Una solución de etilo (4S)-4-[[benciloxi]carbonil]amino}-3-oxopentanoato (13,8 g) sintetizado de acuerdo al procedimiento que se describe en Tetrahedron Letters, volumen 41, páginas 3979-3982, 2000, yoduro de metilo (8,79 ml) y carbonato de potasio (13,01 g) en acetona (200 ml) se agitó bajo reflujo durante toda la noche. La mezcla de la reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 11,82 g, 78%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, t, J=7,2Hz), 1,31 (3H, d, J=6,8Hz), 1,41 (3H, s), 1,43 (3H, s), 4,06-4,22 (2H, m), 4,74 (1H, dd, J=8,5, 7,2Hz), 5,02-5,17 (2H, m), 5,23-5,37 (1H, m), 7,28-7,46 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 5

3,3,5-trimetilpirrolidina-2,4-diona



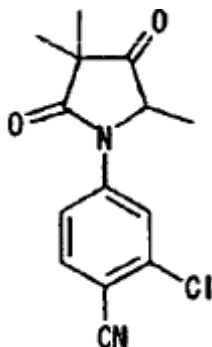
A una solución de 4-[[benciloxi]carbonil]amino}-2,2-dimetil-3-oxopentanoato de etilo (10,5 g) en metanol (150 ml) se añadió carbono de paladio al 10% (que contenía 50% de agua, 5,0 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla de la reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 4,00g,

87%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,40 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 4,08 (1H, q, $J=6,9\text{Hz}$), 6,07 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 6

2-cloro-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo



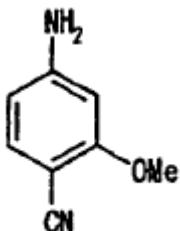
5

Utilizando 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (199 mg), 3,3,5-trimetilpirrolidina-2,4-diona (100 mg), carbonato de cesio (346 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (65 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (82 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 135 mg, 69%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,46 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 4,61 (1H, q, $J=6,9\text{Hz}$), 7,55 (1H, dd, $J=8,6, 2,1\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,87 (1H, d, $J=2,1\text{ Hz}$).

Ejemplo de Referencia 7

4-amino-2-metoxibenzonitrilo

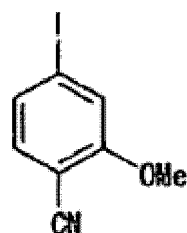


15 2-metoxi-4-nitrobenzonitrilo (5,0 g) y hierro en polvo (7,84 g) se suspendieron en etanol (150 ml), y se añadió en gotas ácido clorhídrico concentrado (35 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se neutralizó con carbonato hidrógeno de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, y el sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título como un sólido rojo-marrón (rendimiento: 3,05 g, 73%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,86 (3H, s), 4,15 (2H, brs), 6,16 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 6,22 (1H, dd, $J=8,3, 2,1\text{Hz}$), 7,30 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 8

4-yodo-2-metoxibenzonitrilo



25

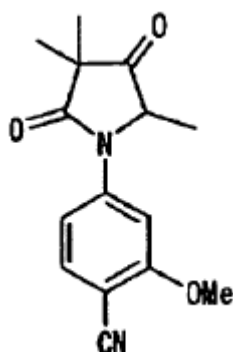
A una suspensión de yoduro de cobre (4,63 g) en acetonitrilo (50 ml) se añadió nitrito de terc-butilo (3,61 ml) a

temperatura ambiente, se añadió en gotas una solución de 4-amino-2-metoxibenzonitrilo (3,00 g) en acetonitrilo (30 ml) a la misma a 65°C y, después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla además se agitó a 65°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se añadió a solución acuosa de tiosulfato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, y el sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento: 2,56 g, 49%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,93 (3H, s), 7,24 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,33 (1H, d, $J=1,1\text{Hz}$), 7,39 (1H, dd, $J=8,1, 1,1\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 9

10 2-metoxi-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo

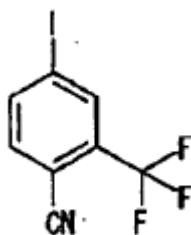


Utilizando 4-yodo-2-metoxibenzonitrilo (835 mg), 3,3,5-trimetilpirrolidina-2,4-diona (350 mg), carbonato de cesio (1,21 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (227 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (287 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 330 mg, 49%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, s), 1,40 (3H s), 1,46 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 3,97 (3H, s), 4,62 (1H, q, $J=6,9\text{Hz}$), 6,88 (1H, dd, $J=8,5, 2,1\text{Hz}$), 7,60 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 10

4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo

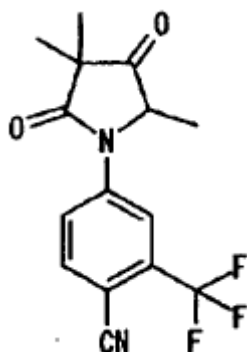


Utilizando yoduro de cobre (6,14 g), nitrito de terc-butilo (4,79 ml) y 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5,00 g), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 8, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 4,40 g, 55%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,54 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 8,06 (1H, dd, $J=8,1, 1,1\text{Hz}$), 8,14 (1H, s).

25 Ejemplo de Referencia 11

2-(trifluorometil)-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo

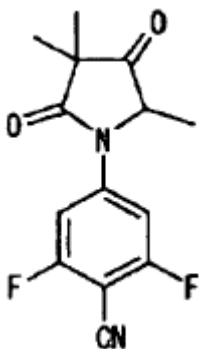


Utilizando 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (957 mg), 3,3,5-trimetilpirrolidina-2,4-diona (350 mg), carbonato de cesio (1,21 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (227 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (287 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 452 mg, 59%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,36 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,48 (3H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 4,68 (1H, q, $J=6,8\text{Hz}$), 7,86 (1H, dd, $J=8,7, 1,5\text{Hz}$), 7,91 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 8,12 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 12

6-difluoro-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo

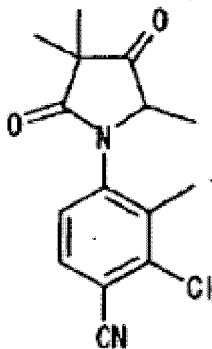


Utilizando 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo (502 mg), 3,3,5-trimetilpirrolidina-2,4-diona (250 mg), carbonato de cesio (B66 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (162 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (205 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 305 mg, 62%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,50 (3H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 4,54 (1H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 7,38-7,45 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 13

2-cloro-3-metil-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo



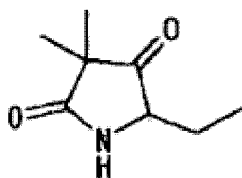
Utilizando 2-cloro-4-yodo-3-metilbenzonitrilo (894 mg) sintetizado a partir de 4-amino-2-cloro-3-metilbenzonitrilo en el mismo procedimiento que en el ejemplo de Referencia 8, 3,3,5-trimetilpirrolidina-2,4-diona (350 mg), carbonato de

cesio (1,21 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (227 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (287 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 46 mg, 6%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 1,38 (3H, brs), 1,40 (3H, s), 2,31 (3H, s), 4,15-4,58 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 14

5-etil-3,3-dimetilpirrolidina-2,4-diona

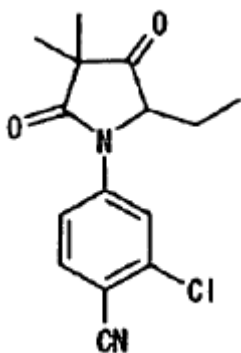


10 Utilizando 4-[(benciloxi)carbonil]amino-3-oxohexanoato de etilo, y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 4 y Ejemplo de Referencia 5, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,97 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,23 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,63-1,94 (2H, m), 3,98 (1H, dd, $J=6,6, 5,1\text{Hz}$), 6,28 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 15

2-cloro-4-(5-etil-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo

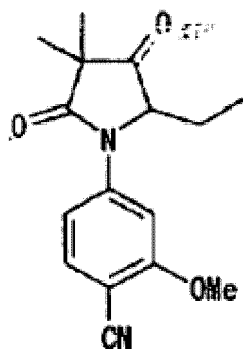


15 Utilizando 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (219 mg), 5-etil-3,3-dimetilpirrolidina-2,4-diona (120 mg), carbonato de cesio (378 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (71 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (89 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 147 mg, 65%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,76 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,34 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,77-1,91 (1H, m), 1,99-2,14 (1H, m), 4,62-4,66 (1H, m), 7,55 (1H, dd, $J=8,5, 2,1\text{Hz}$), 7,73 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,84 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 16

4-(5-etil-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)-2-metoxibenzonitrilo

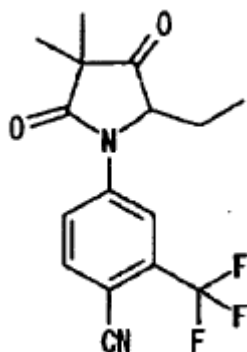


Utilizando 4-yodo-2-metoxibenzonitrilo (459 mg), 5-etil-3,3-dimetilpirrolidina-2,4-diona (250 mg), carbonato de cesio (787 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (148 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (186 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 300 mg, 65%).

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,78(3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,34 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,79-1,95 (1H, m), 1,97-2,13 (1H, m), 3,97 (3H, s), 4,63-4,68 (1H, m), 6,90 (1H, dd, $J=8,5, 1,9\text{Hz}$), 7,57-7,62 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 17

4-(5-etil-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo

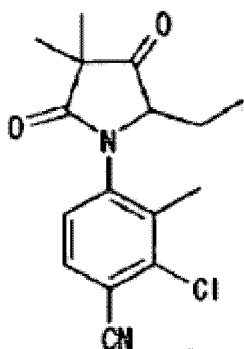


- 10 Utilizando 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (526 mg), 5-etil-3,3-dimetilpirrolidina-2,4-diona (250 mg), carbonato de cesio (787 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (148 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (186 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como una aceite amarillo pálido (rendimiento: 298 mg, 57%).

- 15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,77 (3H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 1,36 (3H, s), 1,38 (3H, s), 1,77-1,93 (1H, m), 2,02-2,17 (1H, m), 4,71 (1H, dd, $J=6,1,2,7\text{Hz}$), 7,86 (1H, dd, $J=8,4, 1,9\text{Hz}$), 7,91 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,08 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 18

2-cloro-4-(5-etil-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)-3-metilbenzonitrilo

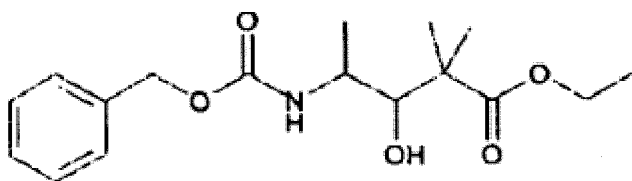


- 20 Una solución de 2-cloro-4-yodo-3-metilbenzonitrilo (983 mg), 5-etil-3,3-dimetilpirrolidina-2,4-diona (550 mg), carbonato de cesio (1,73 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (325 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (615 mg) en dioxano se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 120°C durante 5 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice y se recrystalizó a partir de THF/hexano para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 294 mg, 27%).

- 25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,78-0,95 (3H, m), 1,31-1,42 (6H, m), 1,49-1,95 (2H, m), 2,32 (3H, s), 4,18-4,57 (1H, m), 7,15-7,39 (1H, m), 7,62 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 19

4-[[[benciloxi]carbonil]amino]-2,2-dimetil-3-hidroxipentanoato de etilo

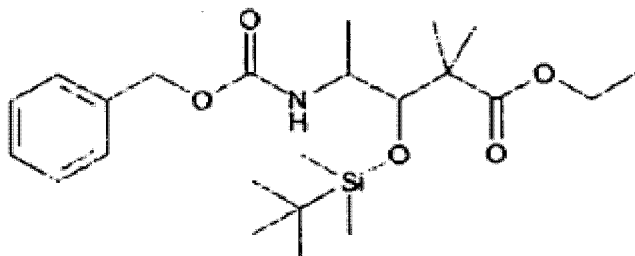


A una solución de 4-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2,2-dimetil-3-oxopentanoato de etilo (5,76 g) en metanol (100 ml) se añadió borohidruro de sodio (940 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/1→1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 4,26 g, 74%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,01 (3H, d, J=6,8Hz), 1,12-1,40 (10H, m), 3,39-3,64 (1H, m), 3,76-4,24 (3H, m), 4,85-5,33 (3H, m), 7,22-7,42 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 20

4-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2,2-dimetil-3-(terc-butildimetilsililoxi)pentanoato de etilo

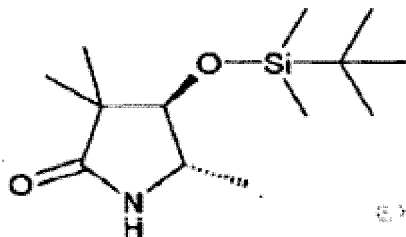


A una solución de 4-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2,2-dimetil-3-hidroxipentanoato de etilo (5,7 g) y 2,6-lutidine (2,27 ml) en THF (80 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (3,44 ml) y, después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 17 horas. La mezcla de la reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/1 → 2/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 5,42 g, 70%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,03-0,20 (6H, m), 0,88-0,95 (9H, m), 1,06-1,33 (12H, m), 3,73-4,19 (4H, m), 4,55-5,22 (3H, m), 7,26-7,41 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 21

(4RS,5SR)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona



A una solución de 4-[(benzyloxy)carbonyl]amino-2,2-dimetil-3-(terc-butildimetilsililoxi)pentanoato de etilo (2,73 g) en metanol (13 ml) se añadió carbonylo de paladio al 10% (que contenía 50% de agua, 170 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en etanol (20 ml). una solución al 20% (4 ml) de etóxido de sodio-etanol se añadió a la misma, y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 → 1/2) para dar el compuesto del título (rendimiento: 700 mg, 44%) y (4RS,5RS)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona (rendimiento: 380 mg, 24%), cada uno como un aceite

(4RS,5SR)-4-(terc-butildimetilsililo)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona

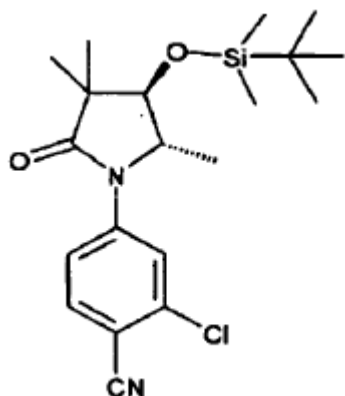
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,06 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,25 (3H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 3,31-3,44 (1H, m), 3,55 (1H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 5,17-5,42 (1H, m).

(4RS,5RS)-4-(terc-butildimetilsililo)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,07 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,12 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,18 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 3,69-3,82 (1H, m), 4,00 (1H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 6,04-6,48 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 22

rac-2-cloro-4-[(4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililo)-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo

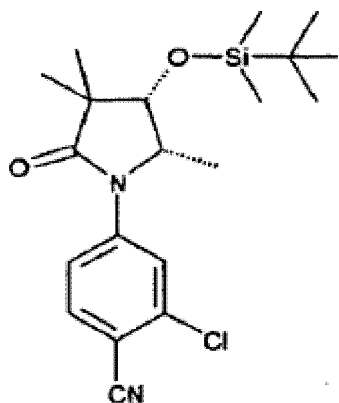


- 10 Utilizando (4RS,5SR)-4-(terc-butildimetilsililo)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona (105,9 mg), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (89 mg), carbonato de cesio (200 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (20 mg) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (25 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 121 mg, 75%).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,13-0,16 (6H, m), 1,12 (9H, s), 1,12 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,31 (3H, d, $J=6,1\text{Hz}$), 3,72 (1H, d, $J=6,1\text{Hz}$), 3,90 (1H, t, $J=6,1\text{Hz}$), 7,39 (1H, dd, $J=8,7, 2,1\text{Hz}$), 7,59-7,71 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 23

rac-2-cloro-4-[(4R,5R)-4-(terc-butildimetilsililo)-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo

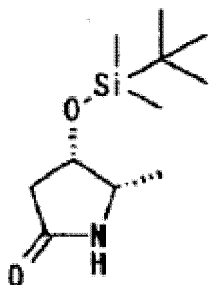


- 20 Utilizando (4RS,5RS)-4-(terc-butildimetilsililo)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona (380 mg), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (320 mg), carbonato de cesio (722 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (68 mg) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (85 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 400 mg, 69%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,13 (3H, s), 0,14 (3H, s), 0,95 (9H, s), 1,21-1,22 (6H, m), 1,28 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 4,18 (1H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 4,25-4,37 (1H, m), 7,55-7,68 (2H, m), 7,89 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$).

- 25 Ejemplo de Referencia 24

(4S,5S)-4-(terc-butildietilsililo)-5-metilpirrolidin-2-ona

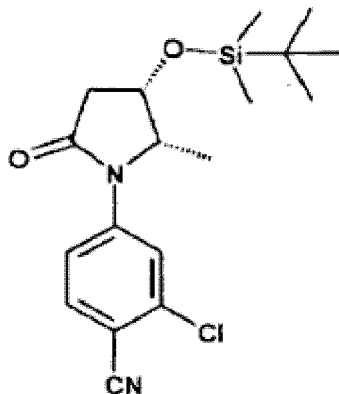


Una solución de (4S,5S)-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona (3,0 g) en THF (50 ml) se enfrió hasta 0°C, se añadieron 2,6-lutidina (4,55 ml) y trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (6,6 ml) a la misma y, después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=9/1 → 1/2) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 4,54 g, 76%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,07 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,17 (3H, d, J=6,3 Hz), 2,27 (1H, dd, J=16,5, 4,2 Hz), 2,52 (1H, dd, J=16,5, 9,3 Hz), 3,70-3,80 (1H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 6,00 (1H, br).

Ejemplo de Referencia 25

2-cloro-4-[(4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililo)-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo

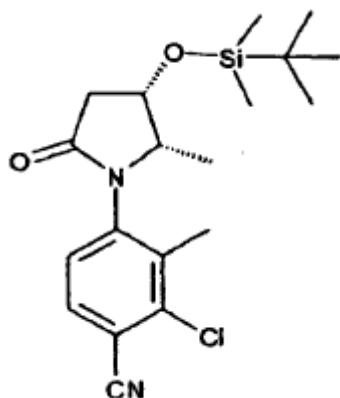


Utilizando (4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililo)-5-metilpirrolidin-2-ona (1,06 g), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (1,0 g), carbonato de cesio (2,25 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (210 mg) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (399 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 1,2 g, 71%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,12 (6H, s), 0,92-0,93 (9H, m), 1,26 (3H, d, J=6,3 Hz), 2,58-2,80 (2H, m), 4,27-4,36 (1H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 7,55 (1H, dd, J=8,7, 2,1 Hz), 7,64 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,81 (1H, d, J=2,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 26

2-cloro-4-[(4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililo)-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo

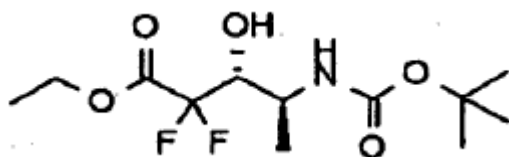


5 Utilizando (4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-metilpirrolidin-2-ona (495 mg), 4-bromo-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (500 mg), carbonato de cesio (1,05 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (99 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (124 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 505 mg, 74%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,10-0,13 (6H, m), 0,92 (9H, s), 1,03 (3H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 2,31 (3H, s), 2,49 (1H, dd, $J=16,8, 2,1\text{Hz}$), 2,77 (1H, dd, $J=16,8, 5,1\text{Hz}$), 4,00-4,30 (1H, m), 4,40-4,55 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 27

4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,4,5-trideoxi-2,2-difluoro-1-treo-pentonato de etilo

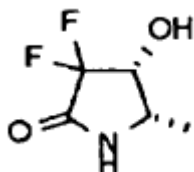


10 terc-butil[(1S)-1-metil-2-oxoetil]carbamato (7,21 g) y bromodifluoroacetato de etilo (25,1 g) se disolvieron en THF (65 ml), y la solución se añadió en gotas a una suspensión de zinc en polvo (25,1 g) en THF (14 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión se calentó bajo reflujo durante 30 minutos y se enfrió hasta 0°C . Se
15 añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica extraída se lavó con agua (100 ml) y solución salina saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/10 \rightarrow 3/10) para dar el compuesto del título como una aceite amarillo pálido (rendimiento: 5,45 g, 44%).

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 1,36 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 1,44 (9H, s), 3,83-4,07 (2H, m), 4,35 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 4,80 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 28

(4R,5S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona



25 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,4,5-trideoxi-2,2-difluoro-1-treo-pentonato de etilo (5,45 g) se disolvió en una solución 4 mol/l (100 ml) de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, THF (200 ml) y diisopropiletilamina (9,9 ml) se añadieron a la misma, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida y se añadió agua (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100mlx5) y acetato de etilo/THF=2/1 (100mlx3). el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo
30 presión reducida. el residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento: 1,55 g, 46%).

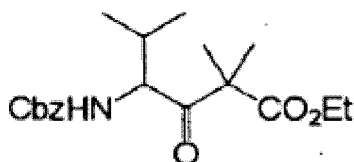
^1H -RMN (CD_3SOCD_3) δ : 1,07 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 3,56-3,85 (1H, m), 4,10-4,4 0 (1H, m), 6,12 (1H, d, $J=5,9\text{Hz}$), 8,86 (1H, brs) .

IR(KBr): 3470, 3250, 1721, 1598 cm^{-1} .

mp: 139-142°C.

5 Ejemplo de Referencia 29

4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2,2,5-trimetil-3-oxohexanoato de etilo

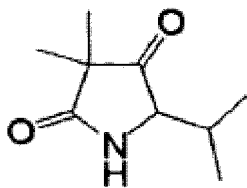


A una solución de N-[(benciloxi)carbonil]-1-valina (25,0 g) en THF seco (100 ml) se añadió 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (19,4 g) a 0°C en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (solución 1). A una solución de diisopropilamina (30,2 g) en THF seco (330 ml) se añadió en gotas una solución de n-butilitio-hexano 1,6 mol/l (186,5 ml) bajo una atmósfera de argón a -78°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió en gotas una solución de acetato de etilo (29,2 ml) en THF seco (100 ml) a la misma. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y solución 1 se añadió en gotas y, después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó además a -78°C durante 1 hora. Se añadió ácido acético (25 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=50:1 \rightarrow 1:1) para dar 4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-metil-3-oxohexanoato de etilo como un aceite incoloro (rendimiento: 24,0 g, 75%). A una solución (150 ml) de 4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-metil-3-oxohexanoato de etilo (12,0 g) en acetona se añadieron carbonato de potasio (10,3 g) y yodometano (7,0 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de dejar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=50:1 \rightarrow 1:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 7,35 g, 56%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,78 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 0,96 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 1,22 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 1,41 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,09-2,22 (1H, m), 4,04-4,22 (2H, m), 4,66 (1H, dd, $J=9,8, 4,0\text{Hz}$), 5,07-5,23 (3H, m), 7,30-7,39 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 30

5-isopropil-3,3-dimetilpirrolidina-2,4-diona

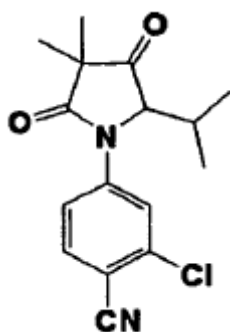


A una solución de 4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2,2,5-trimetil-3-oxohexanoato de etilo (7,2 g) en metanol (80 ml) se añadió carbono de paladio al 10% (que contenía 50% de agua, 3,0 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla de la reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 2,64 g, 76%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,90 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 1,04 (3H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 1,21 (3H, s), 1,25 (3H, s), 2,10-2,27 (1H, m), 3,91 (1H, d, $J=4,3\text{Hz}$), 6,50 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 31

2-cloro-4-(5-isopropil-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo



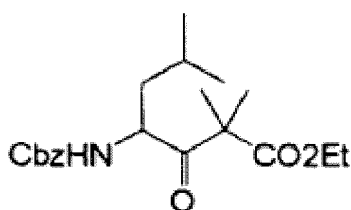
5 Utilizando 5-isopropil-3,3-dimetilpirrolidina-2,4-diona (400 mg), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (614 mg), carbonato de cesio (1,16 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (216 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (410 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 343 mg, 48%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,79 (3H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 1,21 (3H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 1,32 (3H, s), 1,33 (3H, s), 2,09-2,24 (1H, m), 4,51 (1H, d, $J=3,2\text{Hz}$), 7,46-7,51 (1H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 7,78-7,81 (1H, m).

mp: 116-117°C.

Ejemplo de Referencia 32

10 4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2,2,6-trimetil-3-oxoheptanoato de etilo

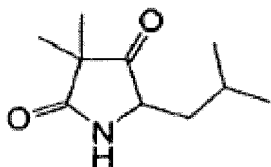


Utilizando N-[(benciloxi)carbonil]-1-leucina, y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,91 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 0,96 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,22 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 1,26-1,38 (2H, m), 1,41 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,62-1,77 (1H, m), 4,07-4,24 (2H, m), 4,74 (1H, td, $J=10,0, 3,7\text{Hz}$), 5,01-5,19 (3H, m), 7,28-7,42 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 33

5-isobutil-3,3-dimetilpirrolidina-2,4-diona

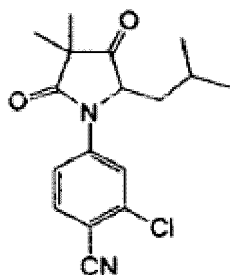


20 Utilizando 4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2,2,6-trimetil-3-oxoheptanoato de etilo (5,0 g), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 30, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 2,21 g, 87%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,97 (6H, t, $J=6,2\text{Hz}$), 1,25 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,34-1,54 (1H, m), 1,67-1,83 (2H, m), 4,01 (1H, dd, $J=9,8, 3,6\text{Hz}$), 6,31 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 34

25 2-cloro-4-(5-isobutil-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo

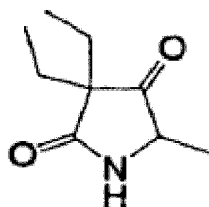


Utilizando 5-isobutil-3,3-dimetilpirrolidina-2,4-diona (500 mg), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (709 mg), carbonato de cesio (1,33 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (125 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (237 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (rendimiento: 744 mg, 86%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,85 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 0,96 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,33 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,58-1,91 (3H, m), 4,54-4,60 (1H, m), 7,53 (1H, dd, $J=8,6$, 2,1 Hz), 7,72 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,84 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 35

3,3-dietil-5-metilpirrolidina-2,4-diona

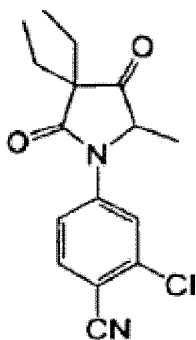


A una solución de 4-[(benciloxi)carbonil]amino-3-oxopentanoato de etilo (3,0 g) en acetona (50 ml) se añadieron carbonato de potasio (2,83 g) y yodoetano (2,45 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de dejar hasta temperatura ambiente, se añadieron carbonato de potasio (2,83 g) y yodoetano (2,45 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 día. Después de dejar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluente: hexano - acetato de etilo = 20:1 \rightarrow 3:2) para dar 4-[(benciloxi)carbonil]amino-2,2-dietil-3-oxopentanoato de etilo como un aceite incoloro (rendimiento: 1,91 g, 53%). A una solución de 4-[(benciloxi)carbonil]amino-2,2-dietil-3-oxopentanoato de etilo (1,91 g) en metanol (15 ml) se añadió carbono de paladio al 10% (que contenía 50% de agua, 1,0 g), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla de la reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 920 mg, 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,60 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 0,86 (3H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 1,34 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 1,68-1,80 (4H, m), 3,88 (1H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 6,23 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 36

2-cloro-4-(3,3-dietil-5-metil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo



Utilizando 3,3-dietil-5-metilpirrolidina-2,4-diona (150 mg), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (230 mg), carbonato de cesio

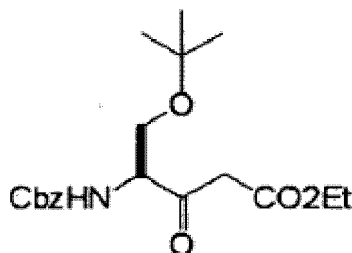
(433 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (40,6 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (76,9 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 101 mg, 37%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 0,81-0,92 (6H,m), 1,40 (3H,d, J=7,0Hz), 1,77-1,93 (4H, m), 4,42 (1H, q, J=6,9Hz), 7,54 (1H, dd, J=8,6,2,1Hz), 7,73 (1H, d, J=8,6Hz), 7,84 (1H, d, J=2,1Hz) .

mp: 93,5-94,5°C.

Ejemplo de Referencia 37

(4S)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-terc-butoxi-3-oxopentanoato de etilo

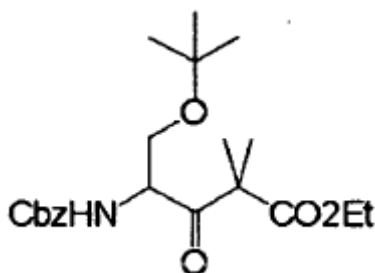


A una solución de N-[(benciloxi)carbonil]-O-(terc-butil)-1-serina (25,0 g) en THF seco (100 ml) se añadió 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (16.,5 g) a 0°C en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (solución 1). A una solución de diisopropilamina (25,7 g) en THF seco (330 ml) se añadió en gotas una solución de n-butilitio-hexano 1,6 mol/l (158,7 ml) bajo una atmósfera de argón a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, y se añadió en gotas una solución de acetato de etilo (24,8 ml) en THF seco (100 ml). Después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó durante 30 minutos, y la solución 1 se añadió en gotas. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, y se añadió ácido acético (25 ml) a la mezcla de la reacción. Después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=50:1 → 1:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 19,2 g, 62%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,14 (9H, s), 1,26 (3H, t, J=7,1Hz), 3,48-3,63 (3H, m), 3,85 (1H, dd, J=9,3, 3,4Hz), 4,18 (2H, q, J=7,1Hz), 4,48-4,55 (1H, m), 5,12 (2H, s), 5,70 (1H, d, J=7,6Hz), 7,30-7,40 (5H, m) .

Ejemplo de Referencia 38

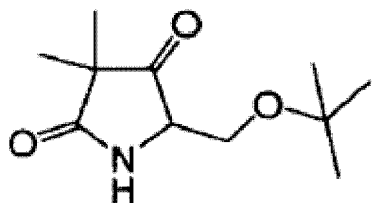
4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopentanoato de etilo



A una solución de (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-terc-butoxi-3-oxopentanoato de etilo (9,0 g) en acetona (120 ml) se añadieron carbonato de potasio (6,81 g) y yodometano(4,6 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de dejar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo=50:1 → 1:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 8,83 g, 91%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,11(9H, s), 1,20 (3H, t, J=7,1Hz), 1,39 (3H, s), 1,40 (3H, s), 3,46 (1H, dd, J=8,8, 5,1Hz), 3,71 (1H, dd, J=8,8, 3,7Hz), 3,98-4,18 (2H, m), 4,71-4,81 (1H, m), 5,10 (2H, s), 5,42 (1H, d, J=9,1Hz), 7,28-7,39 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 39

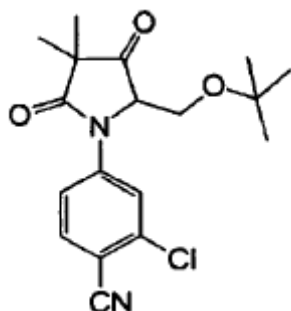


5 A una solución de 4-[[[(benciloxy)carbonil]amino)-5-terc-butoxi-2,2-dimetil-3-oxopentanoato de etilo (8,7 g) en metanol (100 ml) se añadió carbono de paladio al 10% (que contenía 50% de agua, 4,0 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de la reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 3,81 g, 81%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (9H, s), 1,24 (3H, s), 1,25 (3H, s), 3,50-3,64 (2H, m), 4,07-4,12 (1H, m), 6,04 (1H, brs) .

Ejemplo de Referencia 40

4-[5-(terc-butoximetil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il]-5 2-clorobenzonitrilo



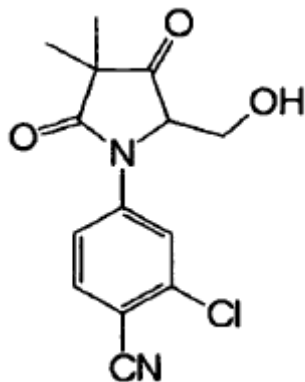
10 Utilizando 5-(terc-butoximetil)-3,3-dimetilpirrolidina-2,4-diona (1,20 g), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (1,46 g), carbonato de cesio (2,75 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (258 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (488 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 1,59 g, 81%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,98 (9H, s), 1,32 (3H, s), 1,37 (3H, s), 3,55 (1H, dd, $J=9,7$, 2,5Hz), 3,76 (1H, dd, $J=9,7$, 1,8Hz), 4,55-4,58 (1H, m), 7,56 (1H, dd, $J=8,5$, 2,0Hz), 7,71 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,84 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$).

mp: 124-125°C

Ejemplo de Referencia 41

2-cloro-4-[5-(hidroximetil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



20 A 4-[5-(terc-butoximetil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il]-2-clorobenzonitrilo (900 mg) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfrió hasta 0°C, y se neutralizó con solución saturada de carbonato hidrógeno de sodio. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada,

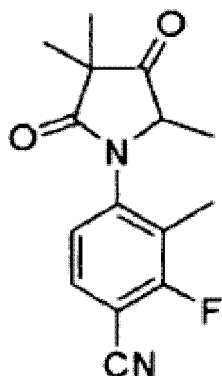
se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluente: hexano-acetato de etilo=4:1 → 1:4), y se recristalizó a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 655 mg, 87%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,75 (1H, t, $J=4,9\text{Hz}$), 3,84-3,95 (1H, m), 4,06-4,17 (1H, m), 4,59 (1H, t, $J=2,2\text{Hz}$), 7,57 (1H, dd, $J=8,5, 2,1\text{Hz}$), 7,73 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,88 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

mp: 150-152°C.

Ejemplo de Referencia 42

2-fluoro-3-metil-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo

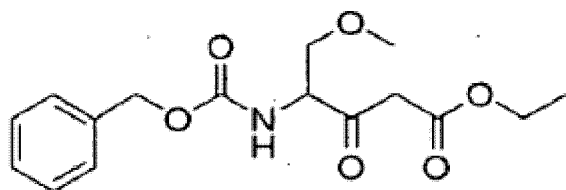


10 Utilizando 3,3,5-trimetilpirrolidina-2,4-diona (400 mg), 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (667 mg), carbonato de cesio (1,39 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (130 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (246 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 137 mg, 18%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 1,38 (3H, s), 1,40 (3H, s), 2,19 (3H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 4,43 (1H, brs), 7,09 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,52-7,61 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 43

(4S)-4-([(benciloxi)carbonil]amino)-5-metoxi-3-oxopentanoato de etilo

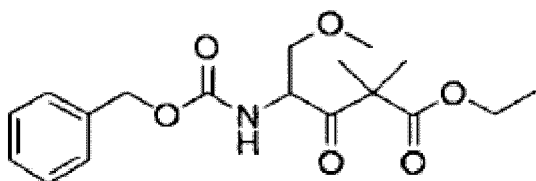


20 Utilizando N-[(benciloxi)carbonil]-O-metilserina, y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 37, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (rendimiento: 11,1 g, 50%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 3,33 (3H, s), 3,51-3,66 (3H, m), 3,87 (1H, dd, $J=9,8, 3,6\text{Hz}$), 4,19 (2H, q, $J=7,1\text{Hz}$), 4,51-4,63 (1H, m), 5,13 (2H, s), 5,72 (1H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 7,29-7,43 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 44

4-([(benciloxi)carbonil]amino)-5-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopentanoato de etilo



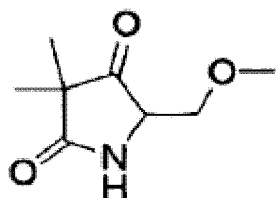
25 Utilizando 4-([(benciloxi)carbonil]amino)-5-metoxi-3-oxopentanoato de etilo (11,0 g), carbonato de potasio (9,40 g) y

yodometano (14,5 g, 6,4 ml), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 38, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (rendimiento: 10,5 g, 88%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 1,40 (3H, s), 1,41 (3H, s), 3,29(3H, s), 3,51(1H, dd, $J=9,7, 4,6\text{Hz}$), 3,68-3,78 (1H, m), 4,02-4,21 (2H, m), 4,77-4,87 (1H, m), 5,11 (2H, s), 5,46 (1H, d, $J=9,1\text{Hz}$), 7,29-7,38 (5H, m).

5 Ejemplo de Referencia 45

5-(metoximetil)-3,3-dimetilpirrolidina-2,4-diona

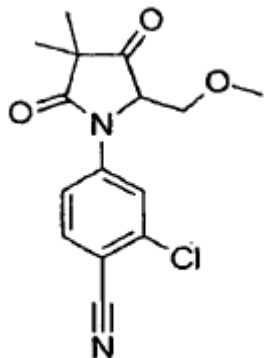


10 A una solución de 4-[[[(benciloxi) carbonil]amino]-5-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopentanoato (10,2 g) en metanol (100 ml) se añadió carbono de paladio al 10% (que contenía 50% de agua, 3,1 g), y la mezcla se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el carbono de paladio, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 4,16 g, 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, s), 1,26 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,52-3,67 (2H, m), 4,12-4,16 (1H, m), 6,51(1H, brs).

Ejemplo de Referencia 46

15 2-cloro-4-(5-(metoximetil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



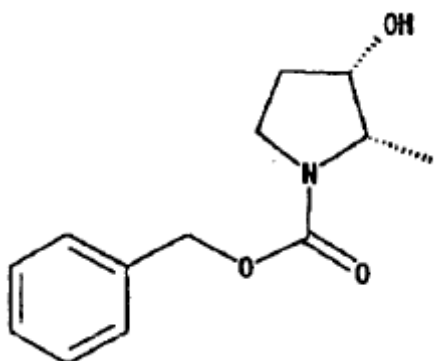
20 Utilizando 5-(metoximetil)-3,3-dimetilpirrolidina-2,4-diona (700 mg), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (1,06 g), carbonato de cesio (2,00 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (187 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (355 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 219 mg, 17%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (3H, s), 1,36 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,60 (1H, d, $J=10,2\text{Hz}$), 3,78 (1H, d, $J=10,2\text{Hz}$), 4,54-4,58 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,72(1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,85 (1H, s).

mp:98-99°C.

Ejemplo de Referencia 47

25 (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo

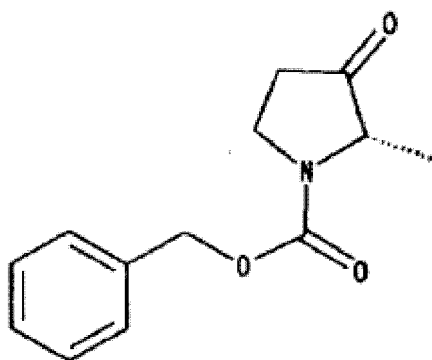


A una suspensión de (4S,5S)-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona (10,45 g) en THF seco (418 ml) se añadió en gotas Red-Al {104,9 g; 363 mmol: solución de tolueno al 70%) bajo enfriamiento con hielo y una corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y además se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de la reacción se enfrió con hielo nuevamente, y se añadió carbonato de sodio decahidratado (41,6 g) bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, los materiales insolubles se filtraron a través de celite y se lavaron con THF. El filtrado y lavado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilpirrolidina. Sin purificación adicional, este compuesto se diluyó con DMSO para dar 0,9 mol/l de solución DMSO. Una solución (170 ml) de (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilpirrolidina en 0,9 mol/l-DMSO se diluyó con agua (200 ml), se añadieron carbonato hidrógeno de sodio (24,6 g) y cloroformato de bencilo (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (rendimiento: 20,64 g, 84%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,10-1,30 (3H, br), 1,60-2,20 (3H, m), 3,40-4,40 (5H, m), 7,20-7,40 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 48

(2S)-2-metil-3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo

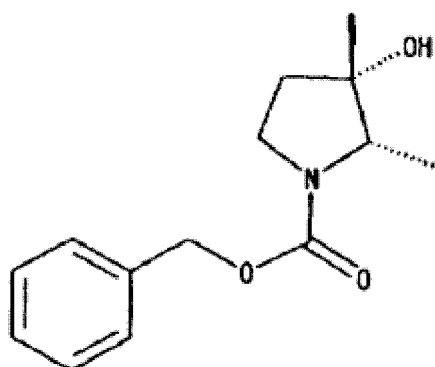


A una solución de (2S,3S)-3-hidroxi-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (20,5 g) en acetonitrilo (150 ml) se añadieron polvo de tamices moleculares 4A (25 g) y 4-metilmorfolina-N-óxido (20,4 g). después de enfriar hasta 0°C, se añadió perrutenato de tetra-n-propilamonio (3,0 g), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en acetato de etilo. Los materiales insolubles se filtraron a través de Hyflo Super-Cel. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=9/1 \rightarrow 2/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 18,0 g, 89%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,34 (3H, d, J=6,6Hz), 2,50-2,70 (2H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 3,90-4,10 (2H, m), 5,15 (1H, d, J=12,3Hz), 5,20 (1H, d, J=12,3Hz), 7,30-7,40 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 49

(2S,3S)-3-hidroxi-2,3-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo

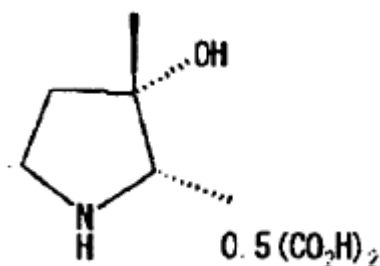


Una suspensión de cloruro de cerio (47 g) en THF (300 ml) se enfrió hasta -78°C , se añadió en gotas solución de bromuro de metilmagnesio-éter dietílico (56 ml, 3 mol/l) mientras se ajustaba la temperatura de la solución hasta -70°C o más abajo. Después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, se añadió en gotas solución de (2S)-2-metil-3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (18 g) en THF (60 ml) mientras se ajustaba la temperatura de la solución hasta -70°C o más abajo. La mezcla de la reacción se calentó hasta 0°C durante 2 horas, se añadió acetato de etilo (1 L), y los materiales insolubles se filtraron. El filtrado se dividió con agua, y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=9/1 \rightarrow 1/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 16,2 g, 84%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,10-1,35 (3H, br), 1,34 (3H, s), 1,47 (1H, s), 1,75-1,90 (1H, m), 1,91-2,00 (1H, m), 3,49 (2H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 3,55-3,65 (1H, m), 5,05-5,20 (2H, m), 7,20-7,40 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 50

Sal de ácido oxálico 0,5 (2S,3S)-2,3-dimetilpirrolidin-3-ol

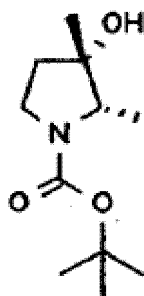


A una solución de (2S,3S)-3-hidroxi-2,3-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (16,1 g) en metanol (200 ml) se añadió 50% de agua que contenía 10% de Pd/C (0,4 g), y la mezcla se agitó enérgicamente bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró, se añadió ácido oxálico (2,90 g) al filtrado, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El sólido residual se suspendió en acetato de etilo, y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 9,09 g, 88%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,05 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,18 (3H, s), 1,74-1,86 (2H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 2,98-3,10 (1H, m), 4,00-5,20 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 51

(2S,3S)-3-hidroxi-2,3-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



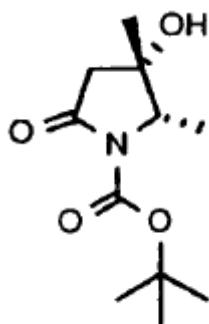
A una solución de sal de ácido oxálico 0,5 (2S,3S)-2,3-dimetilpirrolidina-3-ol 0,5 (3,31 g) en THF (50 ml) se añadieron sucesivamente solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (40 ml) y una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (5,42 g) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano =1/10 → 4/10) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento: 3,21 g, 72%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,21 (3H, d, J=6,4Hz), 1,33 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,66 (1H, s), 1,73-1,85 (1H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 3,40 (2H, dd, J=7,2, 6,7Hz), 3,46-3,57 (1H, m).

mp:109-112°C.

Ejemplo de Referencia 52

(2S,3S)-3-hidroxi-2,3-dimetil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



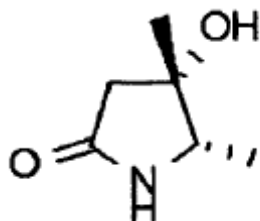
A una solución de (2S,3S)-3-hidroxi-2,3-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,05 g) en acetato de etilo (45 ml) se añadieron sucesivamente agua (68 ml), dióxido de rutenio monohidratado (566 mg) y peryodato de sodio (4,57 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas, la capa orgánica y la capa acuosa se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas obtenidas se mezclaron, se añadió isopropanol (0,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución de la reacción se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano =1/10 → 4/10) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento: 1,11 g, 34%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, d, J=6,4Hz), 1,46 (3H, s), 1,54 (9H, s), 1,72 (1H, s), 2,47 (1H, d, J=17,0Hz), 2,73 (1H, d, J=17,0Hz), 3,91 (1H, q, J=6,4Hz).

mp:122-125°C.

Ejemplo de Referencia 53

(4S,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetilpirrolidin-2-ona



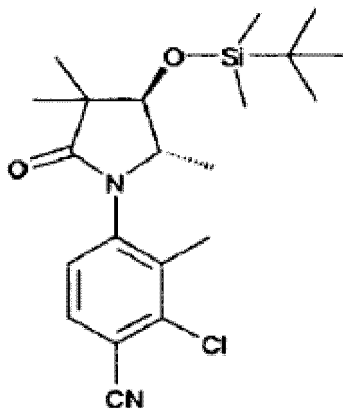
(2S,3S)-3-hidroxi-2,3-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g) se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (10 ml, 4 mol/l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, y se recristalizó a partir de isopropanol/n-hexano para dar el compuesto del título (309 mg, 55%) como cristales incoloros. Además, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-metanol/acetato de etilo=1/10), y el sólido obtenido se cristalizó a partir de éter diisopropílico para dar el compuesto del título (220 mg, 39%) como un polvo blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,00 (3H, d, J=6,4Hz), 1,20 (3H, s), 2,06 (1H, d, J=16,2Hz), 2,23 (1H, d, J=16,2Hz), 3,33 (1H, q, J=6,4Hz), 4,70 (1H, brs), 7,48 (1H, brs).

mp:169-173°C.

Ejemplo de Referencia 54

5 rac-4-((4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililo)-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

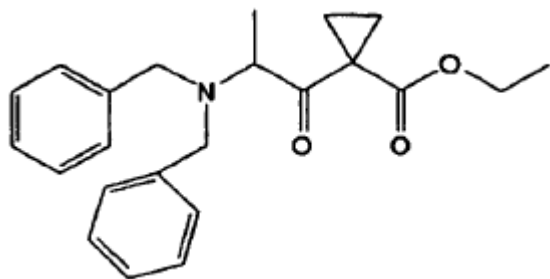


Utilizando (4RS,5SR)-4-(terc-butildimetilsililo)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona (200 mg), 2-cloro-4-yodo-3-metilbenzonitrilo (250 mg), carbonato de cesio (380 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (36 mg) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (45 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido (rendimiento: 103mg, rendimiento:33,7%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,13 (3H, s), 0,15 (3H, s), 0,94 (9H, s), 1,04-1,36 (9H, m), 2,26 (3H, s), 3,60-3,91 (2H, m), 7,01-7,17 (1H, m), 7,50-7,60 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 55

1-(2-(dibencilamino)propanoil)ciclopropanocarboxilato de etilo

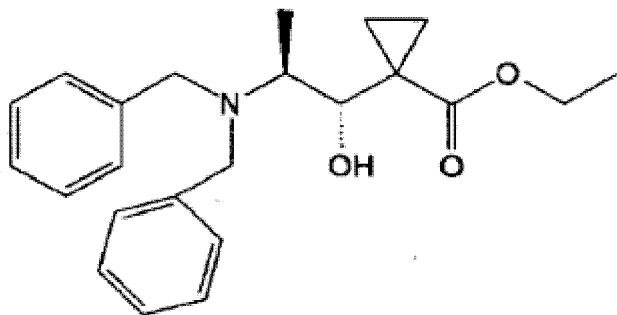


Una solución de (4S)-4-(dibencilamino)-3-oxopentanoato de etilo (500 mg) sintetizado de acuerdo al procedimiento que se describe en Journal of Organic Chemistry, volumen 62, páginas 2292-2297 (1997), 1,2-dibromoetano (0,19 ml) y carbonato de potasio (405 mg) en acetona (15 ml), se agitó bajo reflujo durante toda la noche. La mezcla de la reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=1/0 → 2/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 231,4 mg, 43,0%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,01 (3H, t, J=7,2Hz), 1,07-1,19 (2H, m), 1,20 (3H, d, J=6,8Hz), 1,58-1,73 (2H, m), 3,56 (2H, d, J=14,0Hz), 3,61 (2H, d, J=14,0Hz), 3,72 (1H, t, J=7,2Hz), 3,96 (1H, dq, J=10,8, 7,2Hz), 4,40 (1H, q, J=6,8Hz), 7,19-7,27 (2H, m), 7,27-7,39 (8H, m).

Ejemplo de Referencia 56

1-[(1RS,2RS)-2-(dibencilamino)-1-hidroxipropil]ciclopropanocarboxilato de etilo

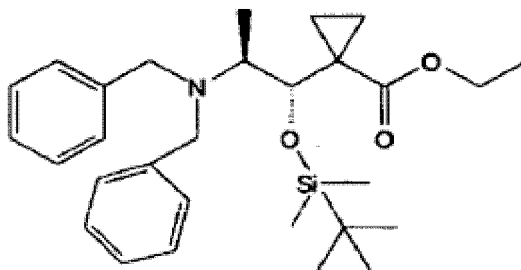


Una solución de 1-[2-(dibencilamino)propanoil]ciclopropanocarboxilato de etilo (1,31 g) en metanol (60 ml) se enfrió hasta 0°C, se añadió borohidruro de sodio al 90% (350 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=1/0 → 1/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 1,31 g, 99%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 0,53-0,66 (1H, m), 0,95-1,09 (2H, m), 1,05 (3H, d, J=6,7Hz), 1,06 (3H, t, J=7,1Hz), 1,14-1,22 (1H, m), 3,03 (1H, dq, J=9,6, 6,7Hz), 3,33 (2H, d, J=13,2Hz), 3,60 (1H, d, J=9,6Hz), 3,83 (2H, d, J=13,2Hz), 3,96 (1H, q, J=7,1Hz), 3,97 (1H, q, J=7,1Hz), 4,20 (1H, brs), 7,17-7,38 (10H, m).

Ejemplo de Referencia 57

1-[(1RS,2RS)-1-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(dibencilamino)propil]ciclopropanocarboxilato de etilo

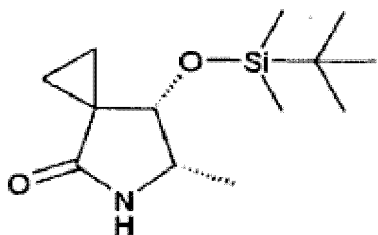


Una solución de 1-[(1RS,2RS)-2-(dibencilamino)-1-hidroxipropil]ciclopropanocarboxilato de etilo (1,30 g) en THF (15 ml) se enfrió hasta 0°C, se añadieron terc-butil(dimetil)sililtrifluorometanosulfonato (0,98 ml) y 2,6-dimetilpiridina (0,621 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=1/0 → 4/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 1,30 g, 76%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,04 (3H, s), 0,11 (3H, s), 0,81-1,36 (4H, m), 0,88 (9H, s), 1,03 (3H, t, J=7,1Hz), 1,11 (3H, d, J=7,0Hz), 3,19 (1H, dd, J=6,9, 4,4Hz), 3,40 (2H, d, J=14,0Hz), 3,80 (2H, q, J=7,1Hz), 4,02 (2H, d, J=14,0Hz), 4,06-4,17 (1H, m), 7,10-7,42 (10H, m).

Ejemplo de Referencia 58

(6RS,7RS)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-4-ona



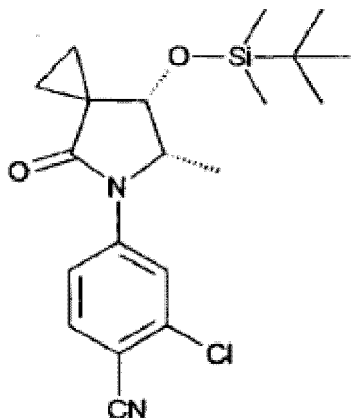
A una solución de 1-[(1RS,2RS)-1-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(dibencilamino)propil]ciclopropanocarboxilato de etilo

(1,36 g) en metanol (16 ml) se añadió hidróxido de paladio-carbono al 10% (que contenía 50% de agua, 280 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de la reacción se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 → 1/4) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 164 mg, rendimiento: 22,8%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,02 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,61-0,71 (1H, m), 0,85-1,21 (3H, m), 0,90 (9H, s), 1,17 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 3,75-3,88 (1H, m), 4,43 (1H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 5,45 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 59

rac-4-((6R,7R)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il)-2-clorobenzonitrilo

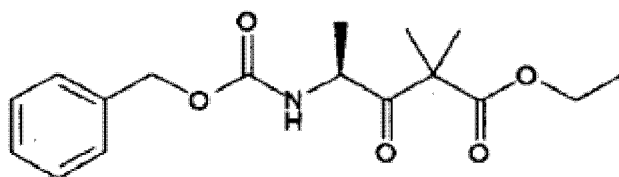


Utilizando (6RS,7RS)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-4-ona (162 mg), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (157 mg), carbonato de cesio (310 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (30 mg) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (75 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 140 mg, 56%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,07 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,67-0,79 (1H, m), 0,88-1,37 (3H, m), 0,93 (9H, s), 1,30 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 4,29-4,41 (1H, m), 4,59 (1H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 7,01-8,04 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 60

(4S)-4-([(benciloxi)carbonil]amino)-2,2-dimetil-3-oxopentanoato de etilo

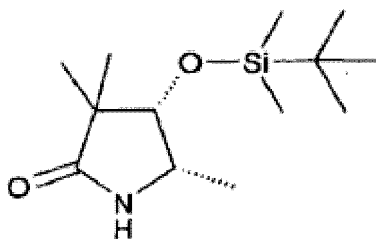


Una solución de diisopropilamina (0,665 ml) en THF (25 ml) se enfrió hasta -78°C , y se añadió en gotas solución de n-butilitio-hexano (2,93 ml, 1,6 mol/l). Después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió en gotas 2-metilpropanoato de etilo (0,675 ml), y la mezcla además se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió en gotas una solución de (4S)-4-metil-2,5-dioxo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo (900 mg) en THF (5,0 ml) a -78°C , y la mezcla además se agitó a -78°C durante 20 minutos. Se añadió ácido acético (2,0 ml) a la mezcla de la reacción y, después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=1/0 → 1/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 905 mg, rendimiento: 78,0%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 1,31 (3H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 1,41 (3H, s), 1,43 (3Hs), 4,06-4,22 (2H, m), 4,74 (1H, dd, $J=8,5, 7,2\text{Hz}$), 5,02-5,17 (2H, m), 5,23-5,37 (1H, m), 7,28-7,46 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 61

(4S, 5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona



Una solución de (4S)-4-((benziloxy)carbonylamino)-2,2-dimetil-3-oxopentanoato de etilo (905 mg) en metanol (30 ml) se enfrió hasta 0°C, se añadió borohidruro de sodio al 90% (180 mg), y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió Solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1 → 1/3) para dar (4S)-4-((benziloxy)carbonylamino)-2,2-dimetil-3-hidroxipentanoato de etilo como un aceite incoloro (rendimiento: 720 mg, 79%).

Una solución de (4S)-4-((benziloxy)carbonylamino)-2,2-dimetil-3-hidroxipentanoato de etilo (720 mg) en THF (20 ml) se enfrió hasta 0°C, se añadieron terc-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato (0,589 ml) y 2,6-dimetilpiridina (0,390 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=1/0 → 1/1) para dar (4S)-4-((benziloxy)carbonylamino)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilpentanoato de etilo como un aceite incoloro (rendimiento: 0,916 g, 94%).

A una solución de (4S)-4-((benziloxy)carbonylamino)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2,2-dimetilpentanoato de etilo (0,916 g) en metanol (20 ml) se añadió carbono de paladio al 10% (que contenía 50% de agua, 89 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en THF (15 ml). Se añadió diisopropiletilamina (1,5 ml), y la mezcla se fluidificó durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1 → 1/3) para dar el compuesto del título (rendimiento: 161,8 mg, rendimiento: 30,1%) y (4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona (rendimiento: 289 mg, rendimiento: 53,7%), cada uno como un sólido incoloro.

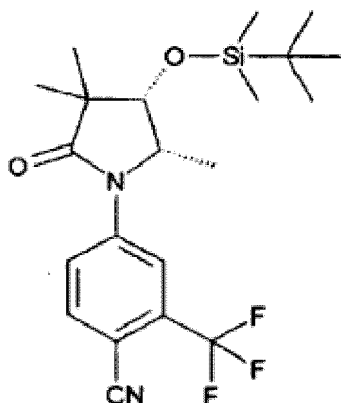
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,07 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,17 (3H, d, J=6,3Hz), 2,27 (1H, dd, J=16,5, 4,2Hz), 2,25 (1H, dd, J=16,5, 9,3Hz), 3,70-3,80 (1H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 6,00 (1H, brs).

(4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,09 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,06 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,25 (3H, d, J=6,2Hz), 3,31-3,44 (1H, m), 3,55 (1H, d, J=6,8Hz), 5,17-5,42 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 62

4-((4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



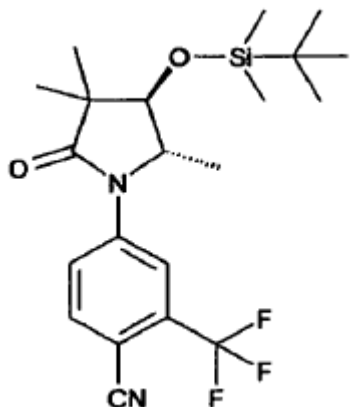
Utilizando (4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona (161,8 mg), 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (205 mg), carbonato de cesio (307 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (30 mg) y 4,5-bis(difenilfosfeno)-9,9-dimetilxanteno (73 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el

compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 232,2 mg, rendimiento: 87%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,14 (3H, s), 0,15 (3H, s), 0,96 (9H, s), 1,23 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,30 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 4,20 (1H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 4,30-5,44 (1H, m), 7,77-7,93 (2H, m), 8,16 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 63

5 4-[(4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililo)-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



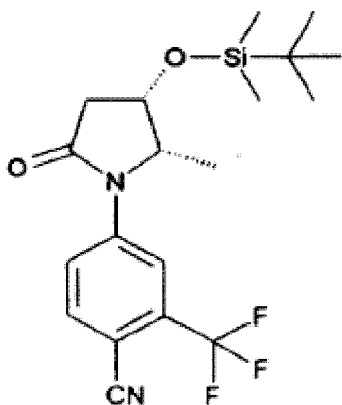
Utilizando (4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililo)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona (266,6 mg), 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (340 mg), carbonato de cesio (505 mg), tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (47 mg) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (120 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (rendimiento: 391,7 mg, rendimiento: 89%).

10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,15 (6H, s), 0,95 (9H, s), 1,13 (3H, s), 1,30 (3H, s), 1,31 (3H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 3,75 (1H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 3,89-4,02 (1H, m), 7,58-7,74 (1H, m), 7,80-7,93 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 64

4-[(2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililo)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



15

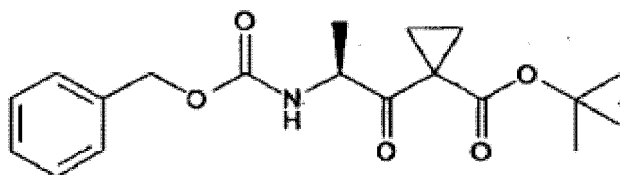
Utilizando (4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililo)-5-metilpirrolidin-2-ona (5,00 g), 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (6,80 g), carbonato de cesio (10,65 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,00 g) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (2,52 g), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 5,617 g, rendimiento: 64,7%).

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,13 (6H, s), 0,93 (9H, s), 1,28 (3H, d $J=6,4\text{Hz}$), 2,65 (1H, dd, $J=17,0, 7,0\text{Hz}$), 2,76 (1H, dd, $J=17,0, 7,0\text{Hz}$), 4,30-4,44 (1H, m), 4,57 (1H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 7,82 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,89 (1H, dd, $J=8,7, 2,1\text{Hz}$), 8,04 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 65

1-((2S)-2-[(benciloxi) carbonil] amino }propanoil) ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

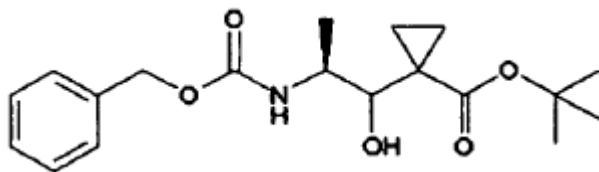


Una solución de diisopropilamina (0,740 ml) en THF (25 ml) se enfrió hasta -78°C , se añadió en gotas solución de n-butilitio-hexano (3,26 ml, 1,6mol/l) y después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió en gotas una solución de ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (0,800 g) en THF (5 ml), y la mezcla además se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió en gotas una solución de (4S)-4-metil-2,5-dioxo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo (1,00 g) en THF (10 ml) a -78°C durante 10 minutos, y la mezcla además se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió ácido acético (2,0 ml) a la mezcla de la reacción y, después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada; se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/1 \rightarrow 1/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 401 mg, 29%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,10-1,54 (2H, m), 1,41(3H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 1,49 (9H, s), 1,54-1,78 (2H, m), 5,11 (2H, s), 5,16-5,33 (1H, m), 5,46-5,62 (1H, m), 7,27-7,43 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 66

1-((2S)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-1-hidroxipropil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

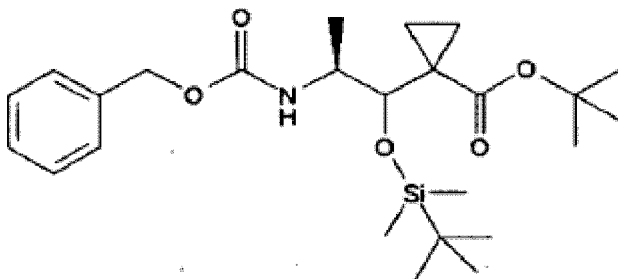


Una solución de 1-((2S)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)propanoil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (1,66 g) en metanol (25 ml) se enfrió hasta 0°C , se añadió borohidruro de sodio al 90% (305 mg), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 30/1 \rightarrow 1/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 1,58 g, 94%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,68-1,35 (7H, m), 1,44 (9H, s), 2,87-3,05 (1H, m), 3,53-4,20 (2H, m), 4,91-5,17 (3H, m), 7,29-7,40 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 67

1-((2S)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-1-(terc-butildimetilsililoxi)propil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

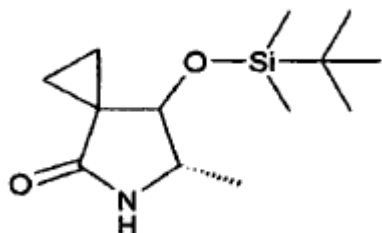


Una solución de 1-((2S)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-1-hidroxipropil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (1,58 g) en THF (15 ml) se enfrió hasta 0°C , se añadieron trifluorometanosulfonato de terc-butil(dimetil)sililo (1,56 ml) y 2,6-dimetilpiridina (1,05 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=1/0 \rightarrow 1/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 1,57 g, 75%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,03-0,14 (6H, m), 0,78-1,29 (7H, m), 0,88 (9H, s), 1,41 (9H, s), 3,83-4,28 (3H, s), 3,84-4,99 (2H, m), 7,28-7,41 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 68

(6S)-7-(terc-butildimetilsililoxy)-6-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-4-ona



5

A una solución de 1-((2S)-2-([(benciloxy)carbonil]amino)-1-(terc-butildimetilsililoxy)propil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (693,9 mg) en metanol (8 ml) se añadió carbono de paladio al 10% (que contenía 50% de agua, 80 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (10 ml). Se añadió metóxido de sodio (404 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluente: hexano/acetato de etilo=30/1 \rightarrow 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 200,8 mg, rendimiento: 60%).

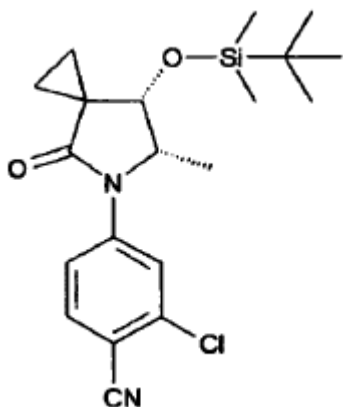
10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,00-0,09 (6H,m), 0,57-1,38 (4H,m), 0,86-0,92 (9H, m), 1,26-1,33 (3H,m), 3,47-4,49 (2H, m), 5,66-5,95 (1H, m).

15

Ejemplo de Referencia 69

4-[(6S,7S)-7-(terc-butildimetilsililoxy)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-clorobenzonitrilo



Utilizando (6S)-7-(terc-butildimetilsililoxy)-6-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-4-ona (200,8 mg), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (194,3 mg), carbonato de cesio (384 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (36 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (91 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título (rendimiento: 68,4 mg, rendimiento: 22,2%) y 4-[(6S,7R)-7-(terc-butildimetilsililoxy)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-clorobenzonitrilo (rendimiento: 161 mg, rendimiento: 52,4%) se obtuvieron cada uno como un sólido incoloro.

25

4-[(6S,7S)-7-(terc-butildimetilsililoxy)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-clorobenzonitrilo;

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,07 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,67-0,79 (1H, m), 0,88-1,37 (3H,m), 0,93 (9H, s), 1,30 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 4,29-4,41 (1H, m), 4,59 (1H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 7,01-8,04 (3H, m).

4-[(6S,7R)-7-(terc-butildimetilsililoxy)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-clorobenzonitrilo

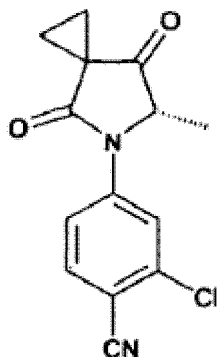
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,97-1,17 (2H, m), 1,21-1,42 (2H, m), 1,36 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 3,79-3,82 (1H, m), 4,06-4,19 (1H, m), 7,54-7,69 (2H, m), 7,91-7,95 (1H, m).

30

mp: 169-172°C.

Ejemplo de Referencia 70

2-cloro-4-[(6S)-6-metil-4,7-dioxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]benzonitrilo



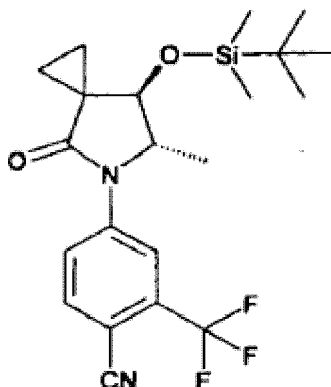
- 5 Una solución de cloruro de oxalilo (0,050 ml) en cloruro de metileno (2,0 ml) se enfrió hasta -60°C, se añadió en gotas sulfóxido de dimetilo (0,062 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió en gotas una solución de 2-cloro-4-[(6S,7R)-7-hidroxi-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]benzonitrilo (40,1 mg) en cloruro de metileno (2,5 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se agitó a -40°C durante 1 hora. Se añadió trietilamina (0,202 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo=50/1 → 1/1) para dar el compuesto del título como una aceite amarillo pálido (rendimiento: 35 mg, 88%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,50 (3H, d, J=6,8Hz), 1,78-1,96 (4H, m), 4,68 (1H, q, J=6,9Hz), 7,57 (1H, dd, J=8,6, 2,1Hz), 7,72 (1H, d, J=8,6Hz), 7,90 (1H, d, J=2,1Hz).

mp: 169-172°C

15 Ejemplo de Referencia 71

4-[(6S,7R)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



- 20 Utilizando (6S)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-4-ona (720,5 mg), 4-yodo-2-trifluorometilbenzonitrilo (921,3 mg), carbonato de cesio (1,38 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (129 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (326 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título (rendimiento: 670 mg, rendimiento: 56%) y 4-[(6S,7S)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (rendimiento: 309 mg, 26%) se obtuvieron cada uno como un sólido incoloro.

4-[(6S,7R)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,06 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,90 (9H, s), 0,99-1,18 (2H, m), 1,21-1,33 (1H, m), 1,31-1,44 (1H, m), 1,37 (3H,d, J=6,4Hz), 3,79-3,86 (1H, m), 4,09-4,25 (1H, m), 7,79-7,86 (2H, m), 8,23 (1H,s).

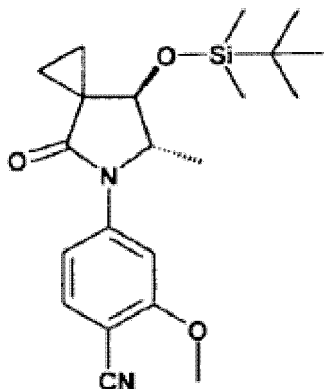
4-[(6S,7S)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,08 (3H, s), 0,13 (3H, s), 0,69-0,81 (1H, m), 0,93 (9H, s), 0,93-1,09 (1H, m), 1,18-1,41 (2H, m),

1,32 (3H, d, J=6,4Hz), 4,43-4,46 (1H, m), 4,61 (1H, d, J=7,2Hz), 7,80 (1H, d, J=8,7Hz), 7,95 (1H, dd, J=8,7, 2,3Hz), 8,25 (1H, d, J=2,3Hz).

Ejemplo de Referencia 72

4-[(6S,7R)-7-(terc-butildimetilsililo)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-metoxibenzonitrilo



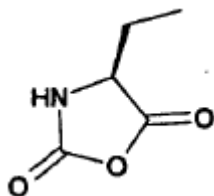
5

Utilizando (6S)-7-(terc-butildimetilsililo)-6-metil-5-azaspiro[2,4]heptan-4-ona (762,2 mg), 4-bromo-2-metoxibenzonitrilo (724 mg), carbonato de cesio (1,46 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (136,6 mg) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (345,3 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 760 mg, 66%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,06 (3H, s), 0,09 (3H, s), 0,90 (9H, s), 0,96-1,14 (2H, m), 1,19-1,38 (2H, m), 1,36 (3H, d, J=6,6Hz), 3,80 (1H, d, J=1,9Hz), 3,93 (3H, s), 4,11-4,21 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J=8,5, 1. 9Hz), 7,53 (1H, d, J=8,5Hz), 7,92 (1H, d, J=1,9Hz).

Ejemplo de Referencia 73

(4S)-4-etil-1,3-oxazolidina-2,5-diona



15

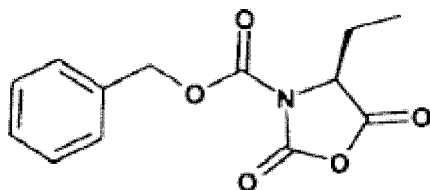
A una suspensión de ácido (2S)-2-aminobutanoico (10 g) y carbón activado (116 mg) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió en gotas una solución de trifosgeno (10,07 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. El mismo proceso experimental se realizó dos veces, en cada uno de los que los materiales insolubles se filtraron con celite, y los filtrados se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se lavó con hexano para dar el compuesto del título como un sólido (rendimiento: 22,39 g, 89%).

20

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,06 (3H, t, J=7,5Hz), 1,81-2,03 (2H, m), 4,29-4,38 (1H, m), 5,79 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 74

(4S)-4-etil-2,5-dioxo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo



Una solución de (4S)-4-etil-1,3-oxazolidina-2,5-diona (69,57 g.) y cloroformato de bencilo (101,1 g) en tetrahidrofurano (800 ml) se enfrió hasta 0°C, se añadió en gotas N-metilmorfolina (81,74 g), y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió en gotas una solución de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo 4 mol/l (86,9 ml) a

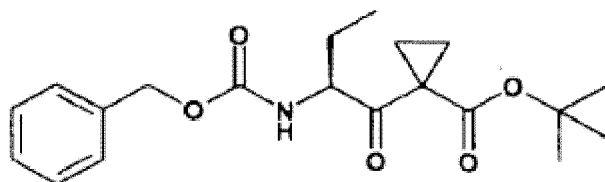
25

0°C a la mezcla de la reacción, y el hidrocloreto de morfolina precipitado se filtró con celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (rendimiento: 91,58 g, 52%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t, J=7,5Hz) 1,75-2,35 (2H m) 4,74 (1H, dd, J=6,0, 3,2Hz), 5,27-5,44 (2H, m), 7,28-7,49 (5H, m).

5 Ejemplo de Referencia 75

1-((2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)butanoil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

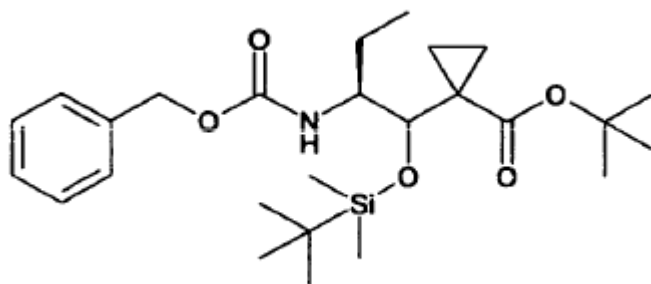


Una solución de diisopropilamina (3,76 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió hasta -78°C, se añadió en gotas solución de n-butilitiohexano (16,56 ml, 1,6 mol/l) y, después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió en gotas una solución de ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (3,77 g) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla además se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió en gotas una solución de (4S)-4-etil-2,5-dioxo-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de bencilo (3,49 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78°C durante 30 minutos y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió ácido acético a la mezcla de la reacción a -78°C, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=1/0 → 2/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 1,16 g, 24%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J=7,6Hz), 1,04-1,79 (6H,m), 1,50 (9H, s), 5,07-5,17 (2H, m), 5,25-5,38 (1H, m), 5,42-5,52 (1H, m), 7,29-7,40 (5H, m).

20 Ejemplo de Referencia 76

1-((2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(terc-butildimetilsililoxi) butil) ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



A una solución de 1-((2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)butanoil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (1,16 g) en metanol (25 ml) se añadió borohidruro de sodio (180 mg) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de amonio acuoso a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/1 → 1/1) para dar 1-((2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-hidroxibutil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (rendimiento: 914,8mg, rendimiento:78%).

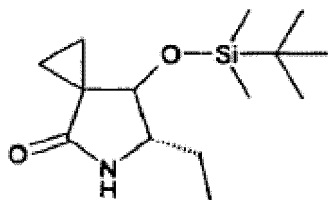
A una solución de 1-((2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-hidroxibutil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (914,8 mg) y 2,6-lutidine (0,632 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsilano (0,934 ml) y, después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de la reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/1 → 2/1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 1,18 g, 98%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,03-0,10 (6H,m), 0,77-1,48 (9H, m), 0,81-0,92 (9H, m), 1,36-1,47 (9H, m), 3,61-3,77 (1H, m),

4,19-4,28 (1H, m), 4,71-4,84 (1H, m), 5,03-5,18 (2H, m), 7,13-7,41 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 77

(6S)-7-(terc-butildimetilsililo)-6-etil-5-azaspiro[2,4]heptan-4-ona

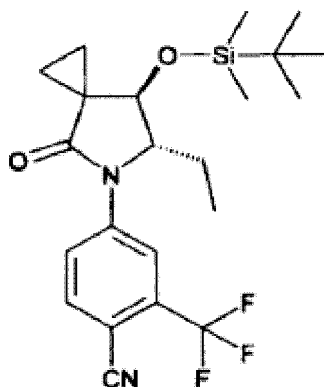


- 5 A una solución de 1-((2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(terc-butildimetilsililo)butil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (1,18 g) en metanol (20 ml) se añadió carbono de paladio al 10% (150 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de hidrógeno y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (20 ml). Se añadió metóxido de sodio (230 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1 → 1/2) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 397,8 mg, 60%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,00-0,07 (6H, m), 0,59-1,29 (7H, m), 0,87-0,92 (9H, m), 1,40-1,57 (1H, m), 1,60-1,81 (1H, m), 3,34-3,66 (1H, m), 3,84-3,90 (1H, m), 5,51-5,73 (1H, m).

- 15 Ejemplo de Referencia 78

4-[(6S,7R)-7-(terc-butildimetilsililo)-6-etil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

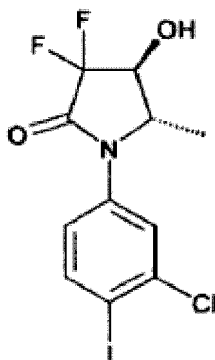


- 20 Utilizando (6S)-7-(terc-butildimetilsililo)-6-etil-5-azaspiro(2,4)heptan-4-ona (397,8 mg), 4-yodo-2-trifluorometilbenzonitrilo (4R2 mg), carbonato de cesio (721 mg) tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (68 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (171 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 433,7mg, rendimiento: 67%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,07 (3H, s), 0,11 (3H, s), 0,90 (9H, s), 0,96 (3H, t, J=7,6Hz), 1,02-1,17 (2H, m), 1,30-1,38 (2H, m), 1,65-1,83 (2H, m), 3,83-3,91 (1H, m), 4,05-4,16 (1H, m), 7,80-7,86 (2H, m), 8,28 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 79

- 25 (4S,5S)-1-(3-cloro-4-yodofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona

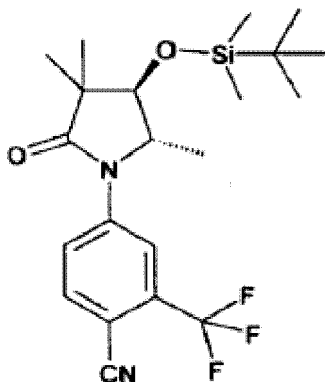


- 5 A una solución de (4S,5S)-1-(3-clorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona (110,5 mg) y N-yodosuccinimida (130 mg) en ácido acético (3 ml) se añadió en gotas ácido sulfúrico concentrado (3 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se concentró, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/1 \rightarrow 1/2) para dar el compuesto del título como una aceite amarillo pálido (rendimiento: 113 mg, 69%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,38 (3H, dd, $J=6,5, 1,2\text{Hz}$), 2,38 (1H, brs), 4,05-4,23 (2H, m), 7,14 (1H, dd, $J=8,7, 2,5\text{ Hz}$), 7,64 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$) .

10 Ejemplo de Referencia 80

4-[(4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

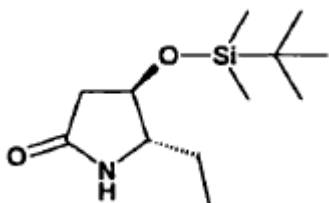


- 15 Utilizando (4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3,3,5-trimetilpirrolidin-2-ona (266,6 mg), 4-yodo-2-trifluorometilbenzonitrilo (340 mg), carbonato de cesio (505 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (47 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (120 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como una aceite amarillo pálido (rendimiento: 391,7 mg, rendimiento: 89%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,15 (3H, s), 0,15 (3H, s), 0,95 (9H, s), 1,13 (3H, s), 1,30 (3H, s), 1,31 (3H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 3,75 (1H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 3,89-4,02 (1H, m), 7,58-7,74 (1H, m), 7,80-7,93 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 81

- 20 (4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-etilpirrolidin-2-ona



Una solución de diisopropilamina (74,5 ml) en tetrahidrofurano (1 l) se enfrió hasta -78°C , se añadió en gotas

solución de n-butilitio-hexano (329 ml, 1,6 mol/l), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió en gotas acetato de etilo (51,6 ml) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Después, se añadió en gotas una solución de [(1S)-1-(1H-imidazol-1-ilcarbonyl)propil]carbamato de bencilo preparada a partir de ácido (2S)-2-[[[(benciloxi)carbonyl]amino]butanoico (50 g) y N,N'-carbonyldiimidazol (39,5 g) en tetrahidrofurano (300 ml) a -78°C. después de agitar a -78°C durante 1 hora, se añadió ácido acético a la mezcla de la reacción. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=1/0 → 2/1) para dar (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonyl]amino]-3-oxohexanoato de etilo como un aceite incoloro (rendimiento: 36,7 g, 57%).

A una solución de (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonyl]amino]-3-oxohexanoato de etilo (70,68 g) en metanol (500 ml) se añadió borohidruro de sodio (9,66 g) a -78°C, y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonyl]amino]-3-hidroxihexanoato de etilo (rendimiento: 63,2 g, 89%) como un sólido incoloro.

A una solución de (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonyl]amino]-3-hidroxihexanoato de etilo (63,2 g) y 2,6-lutidine (47,6 ml) en tetrahidrofurano (800 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsilano (70 ml) bajo enfriamiento con hielo y, después de calentar hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=1/0 → 1/1) para dar (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonyl]amino]-3-(terc-butildimetilsililoxi)hexanoato de etilo como un aceite incoloro (rendimiento: 64,0 g, 74%).

A una solución de (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonyl]amino]-3-(terc-butildimetilsililoxi)hexanoato de etilo (64,0 g) en metanol (500 ml) se añadió carbono de paladio al 10% (que contenía 50% de agua, 6,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno y se filtró. Se añadió metóxido de sodio (13,6 g) al filtrado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=20/1 → 1/4) para dar el compuesto del título (rendimiento: 21,6 g, 59%) y (4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-etilpirrolidin-2-ona (rendimiento: 4,64 g, 13%) como un sólido incoloro y un aceite incoloro, respectivamente.

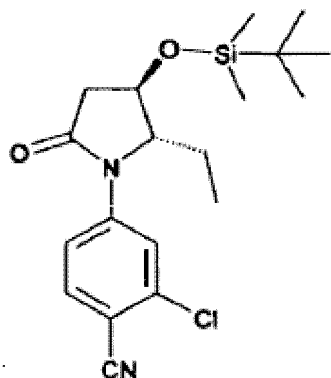
(4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-etilpirrolidin-2-ona

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,07 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,88 (9H, s), 0,96 (3H, t, J=7,5Hz), 1,33-1,54 (1H, m), 1,54-1,71 (1H, m), 2,26 (1H, dd, J=16,9, 4,6Hz), 2,60 (1H, dd, J=16,9, 6,9Hz), 3,30-3,41 (1H, m), 4,05-4,18 (1H, m), 5,71 (1H, brs).

(4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-etilpirrolidin-2-ona

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,068 (3H, s), 0,070 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,95 (3H, t, J=7,5Hz), 1,43-1,76 (2H, m), 2,26 (1H, dd, J=16,9, 4,2Hz), 2,51 (1H, dd, J=16,7, 6,3Hz), 3,43-3,56 (1H, m), 4,39-4,50 (1H, m), 5,94 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 82



4-[(2S,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-clorobenzonitrilo

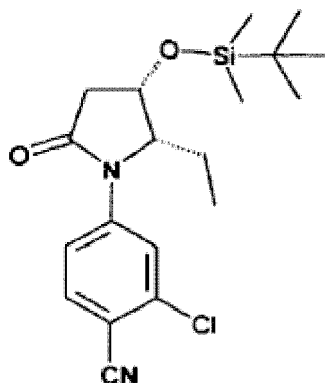
Utilizando (4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-etilpirrolidin-2-ona (320 mg), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (325 mg), carbonato de cesio (643 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (60 mg) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (152 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el

compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 366 mg, 73%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,97 (3H, t, J=7,5Hz), 1,42-1,58 (1H, m), 1,65-1,79 (1H, m), 2,48 (1H, dd, J=17,6, 1,3Hz), 2,91 (1H, dd, J=17,6, 5,9Hz), 3,97 (1H, dd, J=9, 3,2,1Hz), 4,21-4,28 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J=8,7, 1,9Hz), 7,65 (1H, d, J=8,7Hz), 7,90 (1H, d, J=1,9Hz).

5 Ejemplo de Referencia 83

4-1(2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-clorobenzonitrilo

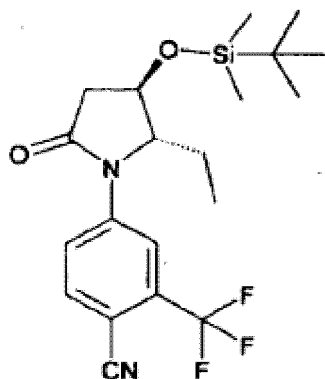


10 Utilizando (4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-etilpirrolidin-2-ona (470 mg), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (477 mg), carbonato de cesio (944 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (88,5 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (224 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 550 mg, 75%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,13 (3H, s), 0,13 (3H, s), 0,92 (9H, s), 0,96 (3H, t, J=7,6Hz), 1,60-1,77 (1H, m), 1,76-1,92 (1H, m), 2,63 (1H, dd, J=17,0, 6,8Hz), 2,73 (1H, dd, J=17,0, 6,8Hz), 4,09-4,22(1H, m), 4,63 (1H, q, J=6,8Hz), 7,49 (1H, dd, J=8,5,2,1Hz), 7,65 (1H, d, J=8,5Hz), 7,76 (1H, d, J=2,1Hz).

15 Ejemplo de Referencia 84

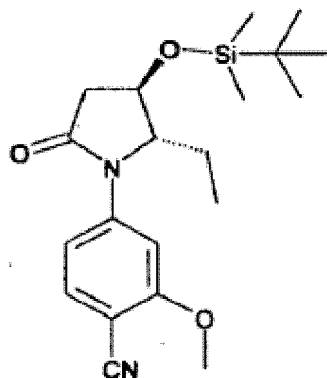
4-[(2S,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



20 Utilizando (4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-etilpirrolidin-2-ona (1,00 g), 4-yodo-2-trifluorometilbenzonitrilo (1,46 g), carbonato de cesio (2,08 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (193 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (490 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 1,32 g, 78%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,12(3H, s), 0,13 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,98 (3H, t, J=7,5Hz), 1,42-1,61 (1H, m), 1,64-1,80 (1H, m), 2,50 (1H, dd, J=17,6, 1,5Hz), 2,94 (1H, dd, J=17,6, 5,9Hz), 3,97-4,07 (1H, m), 4,23-4,31(1H, m), 7,77-7,92 (2H, m), 8,14(1H, d, J=2,1Hz).

25 Ejemplo de Referencia 85



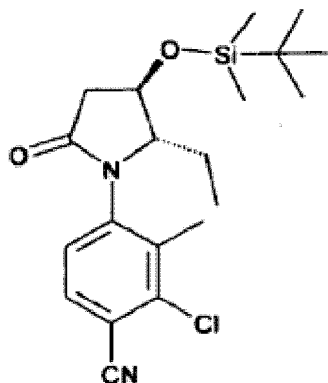
4-[(2S,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxy)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo

Utilizando (4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxy)-5-etilpirrolidin-2-ona (1,00 g), 4-bromo-2-metoxibenzonitrilo (1,00 g), carbonato de cesio (2,08 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (193 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (490 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 1,04 g, 65%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,96 (3H, t, J=7,6Hz), 1,39-1,55 (1H, m), 1,63-1,83 (1H, m), 2,48 (1H, dd, J=17,4, 1,5Hz), 2,91 (1H, dd, J=17,4, 5,9Hz), 3,94 (3H, s), 3,94-4,03 (1H, m), 4,19-4,28 (1H, m), 6,82 (1H, dd, J=8,5, 1,9Hz), 7,53 (1H, d, J=8,5Hz), 7,78 (1H, d, J=1,9Hz).

10 Ejemplo de Referencia 86

4-[(2S,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxy)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

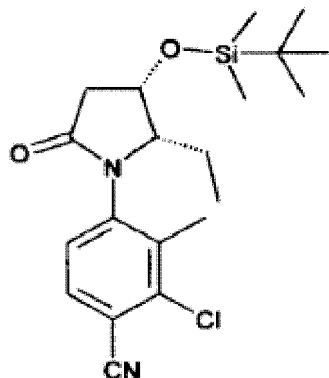


Utilizando (4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxy)-5-etilpirrolidin-2-ona (1,00 g), 2-cloro-4-yodo-3-metilbenzonitrilo (1,31 g), carbonato de cesio (2,08 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (193 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (490 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 650 mg, 39%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,13 (3H, s), 0,13 (3H, s), 0,89-0,94 (3H, m), 0,92 (9H, s), 1,33-1,51 (1H, m), 1,51-1,67 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,44 (1H, dd, J=17,3, 2,1Hz), 2,85 (1H, dd, J=17,3, 5,8Hz), 3,59-3,76 (1H, m), 4,26 (1H, m), 7,15 (1H, d, J=8,1Hz), 7,57 (1H, d, J=8,1Hz).

20 Ejemplo de Referencia 87

4-[(2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxy)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-cloro-3-metilbenzonitrilo

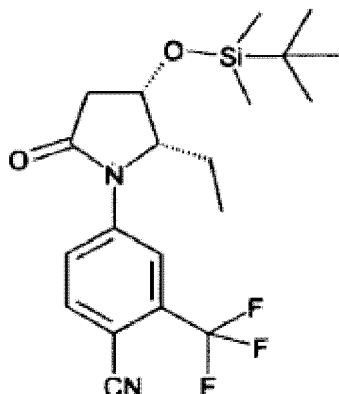


5 Utilizando (4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxy)-5-etilpirrolidin-2-ona (1,00 g), 2-cloro-4-yodo-3-metilbenzonitrilo (1,31 g), carbonato de cesio (2,08 g), 2 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (193 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (490 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 134,5 mg, rendimiento: 8%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,12(3H, s), 0,15(3H, s), 0,85(3H, t, J=7,4Hz), 0,91 (9H, s), 1,49-1,76 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,45-2,56 (1H, m), 2,74 (1H, dd, J=16,8, 4,9Hz), 3,83-3,97 (1H, m), 4,51-4,59 (1H, m), 6,99-7,16 (1H, m), 7,55 (1H, d, J=8,3Hz).

Ejemplo de Referencia 88

10 4-[(2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxy)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

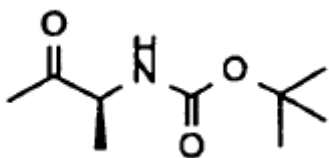


15 Una suspensión de (4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxy)-5-etilpirrolidin-2-ona (6,00 g), 4-yodo-2-trifluorometilbenzonitrilo (8,42 g), carbonato de cesio (12,05 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(O) (1,13 g) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2,14 g) en tolueno (70 ml) se agitó a 80°C durante 18 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de la reacción y el material insoluble se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/1 → 1/2) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 7,76 g, 76%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,14 (3H, s), 0,14 (3H, s), 0,93 (9H, s), 0,96 (3H, t, J=7,5Hz), 1,60-1,78 (1H, m), 1,77-1,94 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J=17,0,6,8Hz), 2,76 (1H, dd, J=17,0,7,2Hz), 4,16-4,26 (1H, m), 4,66 (1H, q, J=6,9Hz), 7,81-7,87 (2H, m), 7,94-7,99 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 89

[(1S)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de terc-butilo

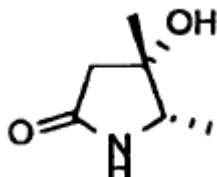


Una solución de terc-butyl{[(1S)-1-[metoxi(metil)carbamoyl]etil]carbamato (5,26 g) en tetrahidrofurano (300 ml) se enfrió con hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió solución de metililitio/éter dietílico 1,6 mol/l (38,8 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante 1,5 horas, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y concentración bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 4,48 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,34 (3H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 1,44 (9H, s), 2,21 (3H, s), 4,23-4,40 (1H, m), 5,26 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 90

10 (4S,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetilpirrolidin-2-ona



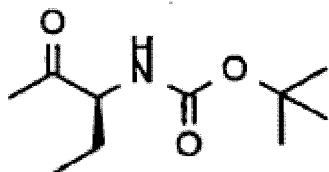
Una solución de diisopropilamina (3,44 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió solución de n-butilitio-hexano 1,6 mol/l (20,8 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, y la solución de la reacción se enfrió con hielo seco/acetona. Se añadió acetato de etilo (3,28 ml) a la solución de la reacción, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió una solución de [(1S)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de terc-butilo (4,48 g) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=0-330%), el aceite obtenido se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 mol/l (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml), y diisopropilamina (11,5 ml) se añadió. La solución de la reacción se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 4 horas, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo=0-310%), y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de isopropanol/hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 1,51 g, 55%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,00 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,20 (3H, s), 2,06 (1H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 2,24 (1H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 3,33 (1H, q, $J=6,4\text{Hz}$), 4,72 (1H, s), 7,48 (1H, brs).

mp: 168-171°C.

30 Ejemplo de Referencia 91

[(1S)-1-etil-2-oxopropil]carbamato de terc-butilo



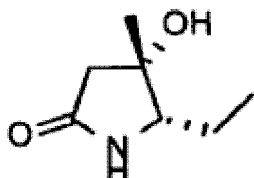
Una solución de [(1S)-1-(metoxi(metil)carbamoyl)propil]carbamato de terc-butilo (15,0 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se enfrió utilizando hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió solución de metililitio/éter dietílico 1,0 mol/l (300 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml) a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina saturada, se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y concentración bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 12,75 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,89 (3H, dd, $J=7,6$, 7,4Hz), 1,44 (9H, s), 1,52-1,73 (1H, m), 1,86-2,03 (1H, m), 2,20 (3H, s), 4,21-4,38 (1H, m), 5,22 (1H, brs).

5 Ejemplo de Referencia 92

(4S,5S)-5-etil-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-ona



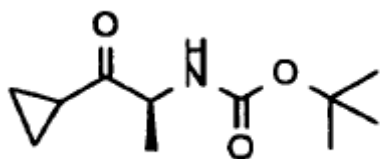
Una solución de diisopropilamina (7,50 g) en tetrahidrofurano (110 ml) se enfrió con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió solución de n-butilitio-hexano 1,6 mol/l (45,4 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y la solución de la reacción se enfrió con hielo seco/acetona. Se añadió acetato de etilo (7,17 ml) a la solución de la reacción, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución de [(1S)-1-etil-2-oxopropil]carbamato de terc-butilo (9,75 g) en tetrahidrofurano (60 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluente: acetato de etilo/hexano=10 \rightarrow 30%) y el aceite obtenido se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 mol/l (80 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (285 ml), y se añadió diisopropiletilamina (22,2 ml). La solución de la reacción se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 4 horas, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluente: metanol/acetato de etilo=3 \rightarrow 13%), y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 4,69 g, 68%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,04 (3H, dd, $J=7,5\text{Hz}$), 1,40(3H, s), 1,44-1,62 (1H, m), 1,62-1,80 (1H, m), 2,46 (2H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 2,80 (1H, s), 3,32 (1H, dd, $J=9,4$, 4,2Hz), 6,78 (1H, brs).

mp:87-111°C.

Ejemplo de Referencia 93

[(1S)-2-ciclopropil-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

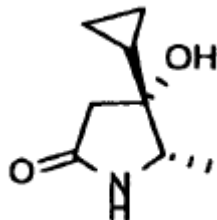


Una solución de {(1S)-1-[metoxi(metil)carbamoi]etil}carbamato de terc-butilo (10,0 g) en tetrahidrofurano (110 ml) se enfrió utilizando hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió solución de bromuro de ciclopropilmagnesio/tetrahidrofurano 1,0 mol/l (100 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluente: acetato de etilo/hexano=0 \rightarrow 30%) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento: 3,65 g, 40%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,88-1,01(2H, m), 1,02-1,17 (2H, m), 1,42 (3H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 1,45 (9H, s), 1,95-2,06 (1H, m), 4,43-4,60 (1H, m), 5,35 (1H, brs).

40 Ejemplo de Referencia 94

(4R,5S)-4-ciclopropil-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona



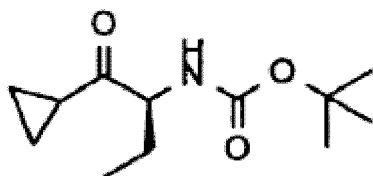
Una solución de diisopropilamina (4,06 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se enfrió con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió solución de n-butilitio-hexano 1,6 mol/l (24,6 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, y la solución de la reacción se enfrió con hielo seco/acetona. Se añadió acetato de etilo (3,88 ml) a la solución de la reacción, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y se añadió una solución de [(1S)-2-ciclopropil-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (3,65 g) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 7 horas, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=0 → 30%), el aceite obtenido se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 mol/l (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (80 ml), y se añadió diisopropilamina (8,09 ml). La solución de la reacción se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 4 horas, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo=0 → 5%), y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 1,65 g, 71%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,27-0,61 (4H, m), 0,93-1,06 (1H, m), 1,24 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 2,04 (1H, s), 2,22 (1H, d, $J=17,2\text{Hz}$), 2,38 (1H, d, $J=17,2\text{Hz}$), 3,71 (1H, q, $J=6,6\text{Hz}$), 5,90 (1H, brs).

mp: 133-140°C.

Ejemplo de Referencia 95

[(1S)-1-(ciclopropilcarbonil)propil]carbamato de terc-butilo

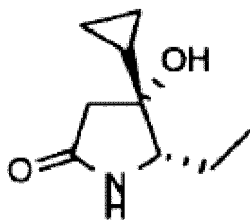


Una solución de [(1S)-1-[metoxi(metil) carbamoil]propil]carbamato de terc-butilo (14,3 g) en tetrahidrofurano (130 ml) se enfrió con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió solución de bromuro de ciclopropilmagnesio/tetrahidrofurano 1,0 mol/l (300 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4,5 horas, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml) a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=0 → 16%) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 10,7 g, 94%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,90 (3H, dd, $J=7,6, 7,4\text{Hz}$), 0,88-1,16 (4H, m), 1,44 (9H, s), 1,67-1,81 (1H, m), 1,92-2,11 (2H, m), 4,44-4,59 (1H, m), 5,32 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 96

(4R,5S)-4-ciclopropil-5-etil-4-hidroxipirrolidin-2-ona



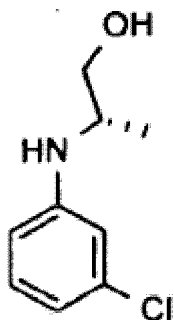
Una solución de diisopropilamina (7,28 g) en tetrahidrofurano (110 ml) se enfrió con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió solución de n-butilitio-hexano 1,6 mol/l (44,1 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, y la solución de la reacción se enfrió con hielo seco/acetona. Se añadió acetato de etilo (6,96 ml) a la solución de la reacción, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y se añadió una solución de ((1S)-1-(ciclopropilcarbonyl)propil]carbamato de terc-butilo (10,7 g) en tetrahidrofurano (60 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=5 → 25%), el aceite obtenido se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 mol/l (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml), y se añadió diisopropiletilamina (22,7 ml). La solución de la reacción se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 4 horas, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo=3 → 10%), y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/éter dietílico/hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 2,80 g, 39%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,29-0,55 (4H, m), 0,95-1,08 (1H, m), 1,04 (3H, dd, $J=7,6$, 7,4Hz), 1,45-1,63 (1H, m), 1,65-1,82 (1H, m), 2,23 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 2,37 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 2,44(1H,s), 3,45 (1H, dd, $J=9,4$, 4,0Hz), 6,69 (1H,brs).

mp:87-102°C.

Ejemplo de Referencia 97

(2S)-2-[(3-clorofenil)amino]propan-1-ol

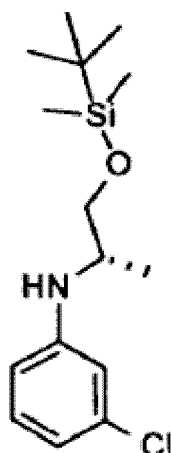


Una solución de (2S)-2-aminopropan-1-ol (11,7 g), 1-cloro-3-yodobenceno (36,1 g), fosfato de tripotasio (66,4 g), yoduro de cobre (1,42 g) y etilenglicol (16,7 ml) en propano-2-ol (155 ml) se agitó a 80°C durante 24 horas bajo una atmósfera de argón. Se añadió agua (500 ml) a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=0 → 30%) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 26,9 g, 97%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 1,78 (1H, brs), 3,4 7-3,68 (3H, m), 3,72 (1H, brd, $J=10,0\text{Hz}$), 6,51 (1H, ddd, $J=8,1$, 2,3, 0,8Hz), 6,63 (1H, dd, $J=2,3,2,1\text{Hz}$), 6,68 (1H, ddd, $J=7,9,2,1,0,8\text{Hz}$), 7,07 (1H, dd, $J=8,1,7,9\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 98

N-[(1S)-2-(terc-butildimetilsililo)-1-metiletil]-3-cloroanilina

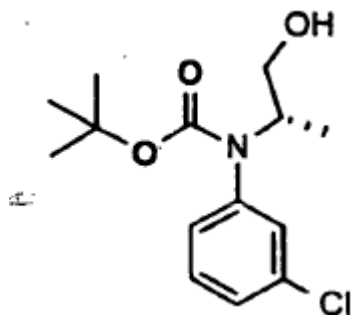


A una solución de (2S)-2-[(3-clorofenil)amino]propano-1-ol (7,00 g) en N,N-dimetilformamida (19 ml) se añadieron Imidazol (2,82 g) y terc-butil(cloro)dimetilsilano (6,38 g), y la mezcla se agitó a 50°C durante 14 horas. Se añadió agua (200 ml) a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica obtenida se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=0 → 40%) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 7,40 g, 65%).

Ejemplo de Referencia 99

(3-clorofenil)[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo

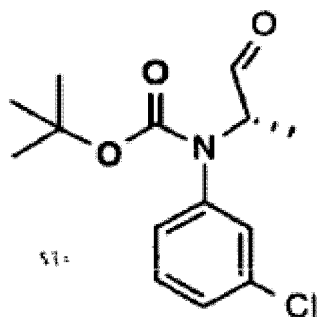


Una solución de N-[(1S)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-metiletil]-3-cloroanilina (2,66 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió utilizando hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió solución de n-butilitio-hexano 1,6 mol/l (6,65 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió una solución de di-terc-butil-dicarbonato (2,52 g) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución de la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, se añadió agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=0 → 35%), el aceite obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml). Se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio /tetrahidrofurano 1,0 mol/l (11,5 ml) a la solución de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (50 ml) a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=0 → 40%) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 1,61 g, 64%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, d, J=7,2Hz), 1,37 (9H, s), 2,42 (1H, brs), 3,46-3,59 (1H, m), 3,62-3,74 (1H, m), 4,29-4,45 (1H, m), 7,04-7,08 (1H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,26-7,30 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 100

(3-clorofenil)[(1S)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

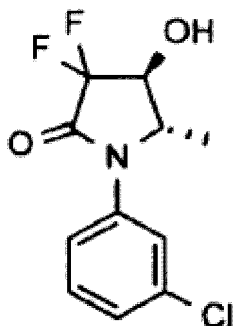


Una solución de cloruro de oxalilo (318 mg) en cloruro de metileno (6 ml) se enfrió utilizando hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió una solución de DMSO (258 mg) en cloruro de metileno (6 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadió una solución de (3-clorofenil)[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo (500 mg) en cloruro de metileno (8 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió trietilamina (0,925 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y concentración bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 480 mg, 96%).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,38-1,44 (3H, m), 1,42 (9H, s), 4,09-4,20 (1H, m), 7,09-7,16 (1H, m), 7,22-7,34 (3H, m), 9,75 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 101

(4S,5S)-1-(3-clorofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona

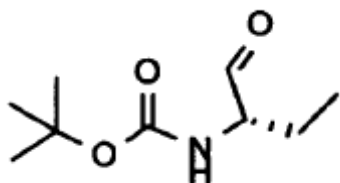


- 15 (3-clorofenil)[(1S)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo (19,5 g) y bromodifluoroacetato de etilo (41,3 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (110 ml), y a una suspensión de zinc en polvo (13,6 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió en gotas la solución a temperatura ambiente. Después de calentar bajo reflujo durante 1 hora, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio 1 mol/l (300 T), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=0 \rightarrow 10%), el aceite obtenido se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 mol/l (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, se añadieron tetrahidrofurano (275 ml) y diisopropilamina (21,3 ml, 119 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 12 horas. La solución de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=10 \rightarrow 40%) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento: 3,76 g, 21%).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, dd, $J=6,4,1,3\text{Hz}$), 2,47 (1H, brs), 4,02-4,19 (2H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 7,33-7,43 (2H, m), 7,47-7,53 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 102

[(1S)-1-formilpropil]carbamato de terc-butilo



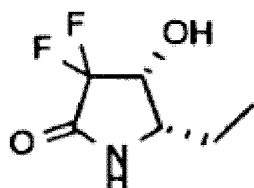
Una solución de terc-butyl[(1S)-1-(hidroximetil)propil]carbamato (30,0 g) en sulfóxido de dimetilo (300 ml) se enfrió con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadieron sucesivamente trietilamina (64,4 ml) y una solución de complejo de trióxido de azufre – piridina (80,7 g) en sulfóxido de dimetilo (300 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió solución acuosa de ácido cítrico 1 mol/l (500 ml) a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluente: acetato de etilo/hexano=0 → 30%) para dar el compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento: 24,3 g, 85%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,97 (3H, dd, $J=7,6$, 7,4Hz), 1,45 (9H, s), 1,54-1,77 (1H, m), 1,85-2,02 (1H, m), 4,14-4,29 (1H, m), 5,11 (1H, brs), 9,59 (1H, s).

mp: 39-43°C.

Ejemplo de Referencia 103

(4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-2-ona



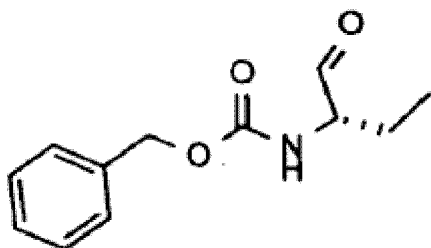
[(1S)-1-formilpropil]carbamato de terc-butilo (24,00 g) y bromodifluoroacetato de etilo (77,0 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (220 ml), y a una suspensión de zinc en polvo (25,4 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió en gotas la solución a temperatura ambiente. Después de calentar bajo reflujo durante 1 hora, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio 1 mol/l (400 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluente: acetato de etilo/hexano=10 → 40%), el aceite obtenido se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 mol/l (150 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (600 ml). Se añadió diisopropiletilamina (32,8 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se filtró a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento: 7,20 g, 54%).

^1H -RMN (CD_3SOCD_3) δ : 0,89 (3H, dd, $J=7,5$, 7,5Hz), 1,18-1,38 (1H, m), 1,51-1,75 (1H, m), 3,47 (1H, dd, $J=13,0$, 6,6Hz), 4,14-4,39 (1H, m), 6,12 (1H, brd, $J=S$. 7Hz), 8,99 (1H, brs)

mp: 118-121°C.

Ejemplo de Referencia 104

[(1S)-1-formilpropil]carbamato de bencilo

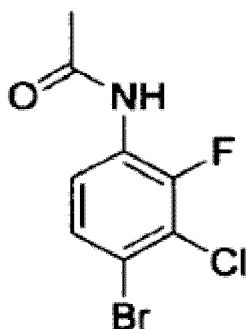


Una solución de [(1S)-1-(hidroximetil)propil]carbamato de bencilo (30,0 g) en sulfóxido de dimetilo (260 ml) se enfrió con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió sucesivamente trietilamina (56,9 ml) y una solución de complejo de trióxido de azufre - piridina (71,3 g) en sulfóxido de dimetilo (260 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 4 horas. Una solución acuosa de ácido cítrico 1 mol/l (450 ml) se añadió a la solución de la reacción, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=0 → 30%) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 16,3 g, 55%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,96 (3H, dd, $J=7,5$, 7,5Hz), 1,63-1,81 (1H, m), 1,90-2,08 (1H, m), 4,24-4,39 (1H, m), 5,12 (2H, s), 5,37 (1H, brs), 7,31-7,42 (5H, m), 9,59 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 105

N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)acetamida

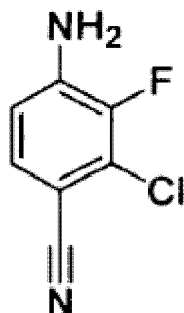


A una solución de 4-bromo-3-cloro-2-fluoroanilina (15,0 g) en acetato de etilo (200 ml) se añadió en gotas anhídrido acético (7,57 ml) a 0°C. Después, se añadió en gotas piridina (10,8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 17,1 g, 96%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,10 (3H, s), 7,58 (1H, dd, $J=9,1$, 1,9Hz), 7,83-7,90 (1H, m), 9,98 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 106

4-amino-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo



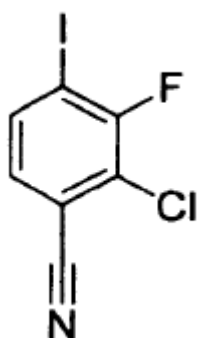
Una mezcla de N-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)acetamida (17,0 g) y cianuro de cobre (I) (5,88 g) en

N,N-dimetilformamida se agitó a 150°C durante toda la noche. Después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar N-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)acetamida. Se añadió Etanol (250 ml)-cloruro de hidrógeno concentrado (26,6 ml) a N-(3-cloro-4-ciano-2-fluorofenil)acetamida, y la mezcla se sometió a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfrió con hielo, y se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por columna, y el sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 7,0 g, 64%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,35 (2H, br. s.), 6,63-6,71 (1H, m), 7,25 (1H, dd, $J=8,5,1,7\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 107

2-cloro-3-fluoro-4-yodobenzonitrilo

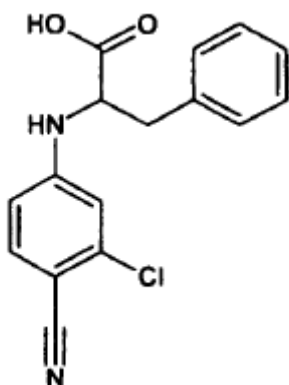


A una suspensión de yoduro de cobre (I) (9,24 g) en acetonitrilo (100 ml) se añadió nitrito de terc-butilo (90%, 6,95 g) a temperatura ambiente. Después, una solución de 4-amino-2-cloro-3-fluorobenzonitrilo (6,9 g) en acetonitrilo (100 ml) se añadió en gotas a 65°C durante 1 hora. La mezcla se agitó durante 2 horas, y se dejó hasta temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de tiosulfato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano \rightarrow hexano/acetato de etilo=4:1). El sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título como cristales amarillos (rendimiento: 7,1 g, 62%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,22 (1H, dd, $J=8,2,1,4\text{Hz}$), 7,80 (1H, dd, $J=8,2,5,6\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 108

N-(3-cloro-4-cianofenil)fenilalanina



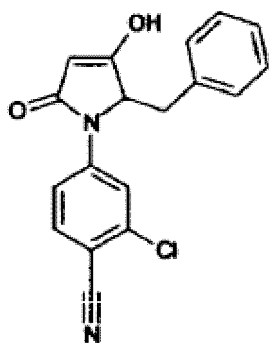
A una solución de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (5,0 g) en sulfóxido de dimetilo (100 ml) se añadieron fenilalanina (6,37 g) y carbonato de cesio (13,6 g), y la mezcla se agitó a 90°C durante toda la noche. Después de dejar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se extrajo 3 veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. Las capas acuosas se combinaron, y se acidificaron con ácido cítrico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del

título como un aceite marrón (rendimiento: 9,67 g, 100%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,09-3,19 (1H, m), 3,24-3,32 (1H, m), 4,37-4,47 (1H, m), 4,67-4,76 (1H, m), 6,44 (1H, dd, $J=8,6,2,4\text{Hz}$), 6,59 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$), 7,12-7,19 (2H, m), 7,27-7,35 (3H, m), 7,40 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 109

5 4-(2-bencil-3-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-clorobenzonitrilo



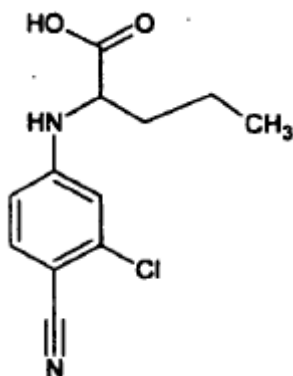
A una solución de N-(3-cloro-4-cianofenil)fenilalanina (2,0 g), ácido de Meldrum (1,05 g) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (1,22 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió N,N'-carbonildiimidazol (1,29 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió una solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio al 5% a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 45 minutos. Después de dejar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo 3 veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. Las capas acuosas se combinaron, y se acidificaron con ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se recrystalizó a partir de tetrahidrofurano-hexano para dar el compuesto del título como cristales amarillo pálido (rendimiento: 1,41 g, 65%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,01-3,21 (2H, m), 4,80 (1H, s), 5,25 (1H, t, $J=3,9\text{Hz}$), 6,73-6,81 (2H, m), 7,13-7,18 (3H, m), 7,70 (1H, dd, $J=8,8,2,2\text{Hz}$), 7,96 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 8,00 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$), 12,50 (1H, br.s.).

mp:188-189°C.

Ejemplo de Referencia 110

N-(3-cloro-4-cianofenil)norvalina



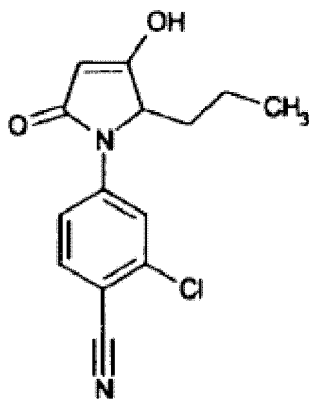
A una solución de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (5,0 g) en sulfóxido de dimetilo (80 ml) se añadieron L-norvalina (4,52 g) y carbonato de cesio (13,6 g), y la mezcla se agitó a 90°C durante toda la noche. Después de dejar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. Las capas acuosas se combinaron, y se acidificaron con ácido cítrico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del

título como un aceite marrón (rendimiento: 8,12 g, 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,97(3H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 1,40-1,54 (2H, m), 1,71-2,00 (2H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,71(1H, br.s.), 6,50 (1H, dd, $J=8,7,2,5\text{Hz}$), 6,64 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 111

5 2-cloro-4-(3-hidroxi-5-oxo-2-propil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)benzonitrilo



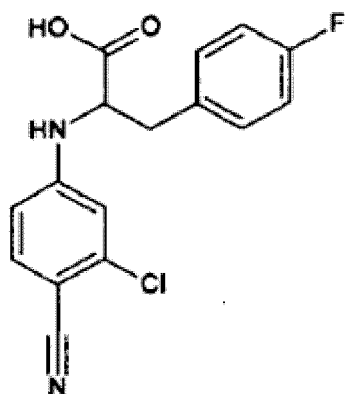
A una solución de N-(3-cloro-4-cianofenil)norvalina (4,0 g), ácido de Meldrum (2,40 g) y 4-(N,N-dimetil)aminopiridina (2,90 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió N,N'-carbonildiimidazol (3,08 g) a 0°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio se añadió a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (60 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 45 minutos. Después de dejar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. Las capas acuosas se combinaron, y se acidificaron con ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 1,89 g, 43%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,69-0,80 (3H, m), 0,90-1,14 (2H, m), 1,69-1,81 (2H, m), 5,00 (1H, t, $J=4,0\text{Hz}$), 5,03 (1H, s), 7,66 (1H, dd, $J=8,7, 2,1\text{Hz}$), 7,92 (1H, d, $J=8,9\text{Hz}$), 8,05 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$), 12,40 (1H, br.s.).

mp: $156-158^\circ\text{C}$.

Ejemplo de Referencia 112

N-(3-cloro-4-cianofenil)-4-fluorofenilalanina



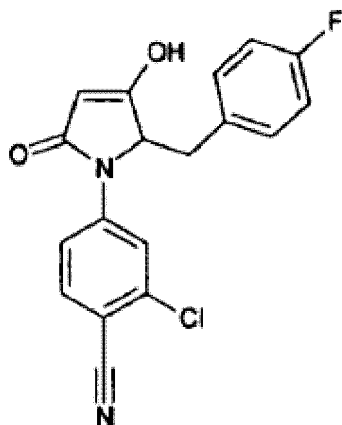
A una solución de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (1,8 g) en sulfóxido de dimetilo (30 ml) se añadieron 4-fluorofenilalanina (2,54 g) y carbonato de cesio (4,90 g), y la mezcla se agitó a 90°C durante toda la noche. Después de dejar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. Las capas acuosas se combinaron, y se acidificaron con ácido cítrico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión

reducida para dar el compuesto del título como un aceite marrón (rendimiento: 3,69 g, 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,07-3,30 (2H, m), 4,40 (1H, q, $J=5,9\text{Hz}$), 4,72 (1H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 6,46 (1H, dd, $J=8,7, 2,3\text{Hz}$), 6,60 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$), 6,94-7,05 (2H, m), 7,07-7,16 (2H, m), 7,41 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$).

Ejemplo de Referencia 113

5 2-cloro-4-[2-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]benzonitrilo



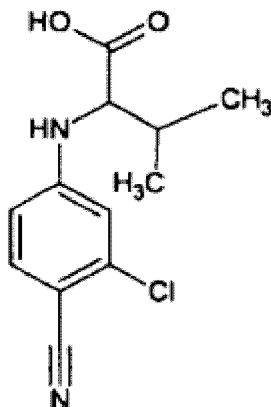
A una solución de N-(3-cloro-4-cianofenil)-4-fluorofenilalanina (3,67 g), ácido de Meldrum (1,74 g) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (2,11 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió N,N'-carbonildiimidazol (2,24 g, 13,8 mmol) a 0°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio se añadió a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 45 minutos. Después de dejar hasta temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo-éter isopropílico para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 2,54 g, 64%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 2,99-3,20 (2H, m), 4,82 (1H, s), 5,24 (1H, t, $J=3,8\text{Hz}$), 6,74-6,86 (2H, m), 6,94-7,06 (2H, m), 7,7f (1H, dd, $J=8,8, 2,2\text{Hz}$), 7,95 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 8,00 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 12,52 (1H, br.s.).

mp: $192-194^\circ\text{C}$.

20 Ejemplo de Referencia 114

N-(3-cloro-4-cianofenil)valina



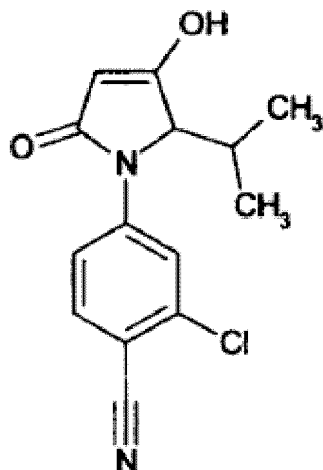
A una solución de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (3,50 g) en sulfóxido de dimetilo (60 ml) se añadieron L-valina (3,16 g) y carbonato de cesio (9,53 g), y la mezcla se agitó a 90°C durante toda la noche. Después de dejar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. Las capas acuosas se combinaron, y se acidificaron con ácido cítrico, y la mezcla se

extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite marrón (rendimiento: 5,69 g, 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,07(6H, t, J=6,7Hz), 2,16-2,31(1H, m), 3,91-3,99 (1H, m), 4,71(1H, d, J=8,9Hz), 6,51(1H, dd, J=8,7,2,3Hz), 6,67 (1H, d, J=2,5Hz), 7,42(1H, d, J=8,7Hz).

Ejemplo de Referencia 115

2-cloro-4-(3-hidroxi-2-(1-metiletil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)benzonitrilo



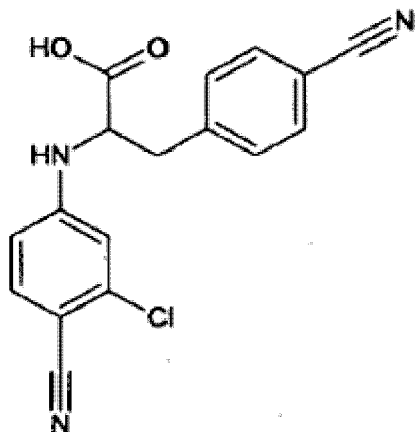
A una solución de N-(3-cloro-4-cianofenil)valina (5,66 g), ácido de Meldrum (3,39 g) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (4,11 g) en tetrahidrofurano (70 ml) se añadió N,N'-carbonyldiimidazol (4,36 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio se añadió a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (70 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 45 minutos. Después de dejar hasta temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo-éter isopropílico para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 653 mg, 11%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,65 (3H, d, J=6,8Hz), 1,12 (3H, d, J=7,0 Hz), 2,01-2,16 (1H, m), 4,90 (1H, d, J=2,6Hz), 5,03 (1H,s), 7,61(1H, dd, J=8,7,1,9Hz), 7,92 (1H, d, J=8,5Hz), 8,02 (1H, d, J=2,1Hz), 12,33 (1H,br.s.).

mp:217-219°C.

Ejemplo de Referencia 116

N-(3-cloro-4-cianofenil)-4-cianofenilalanina

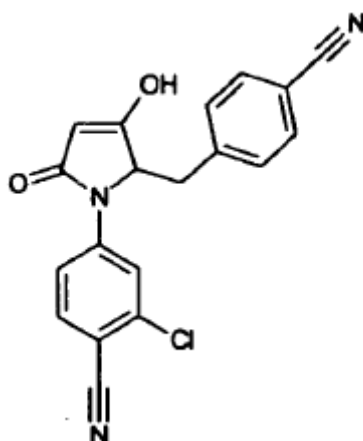


A una solución de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0,90 g) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se añadieron 4-cianofenilalanina (1,00 g) y carbonato de cesio (2,23 g), y la mezcla se agitó a 90°C durante toda la noche. Después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. Las capas acuosas se combinaron, y se acidificaron con ácido cítrico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite marrón (rendimiento: 1,57 g, 92%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,17-3,38 (2H, m), 4,41-4,51 (1H, m), 4,78 (1H, d, $J=7,7\text{Hz}$), 6,49 (1H, dd, $J=8,6,2,4\text{Hz}$), 6,63 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,56-7,64 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 117

2-cloro-4-[2-(4-cianobencil)-3-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]benzonitrilo



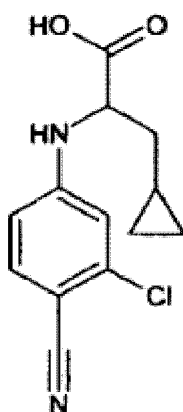
A una solución de N-(3-cloro-4-cianofenil)-4-cianofenilalanina (1,57 g), ácido de Meldrum (0,76 g) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,88 g) en tetrahidrofurano (70 ml) se añadió N,N'-carbonildiimidazol (0,94 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio se añadió a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 45 minutos. Después de dejar hasta temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo-éter isopropílico para dar el compuesto del título como cristales amarillos pálido (rendimiento: 578 mg, 34%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 3,08-3,30 (2H, m), 4,84 (1H, s), 5,33 (1H, t, $J=4,0\text{Hz}$), 6,98 (2H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,63-7,73 (3H, m), 7,94-8,00 (2H, m), 12,60 (1H, br.s.).

mp: 190-192°C.

Ejemplo de Referencia 118

N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopropilalanina

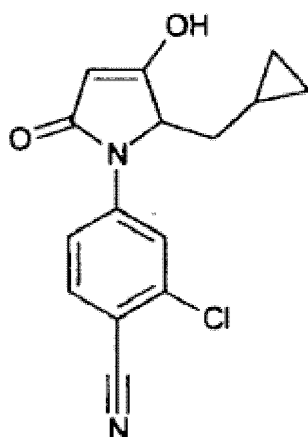


A una solución de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (1,33 g) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se añadieron 3-ciclopropil-1-alanina (1,00 g) y carbonato de cesio (3,28 g), y la mezcla se agitó a 90°C durante toda la noche. Después de dejar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, y la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio. Las capas acuosas se combinaron, y se acidificaron con ácido cítrico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite marrón (rendimiento: 2,05 g, 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,10-0,21 (2H, m), 0,47-0,58 (2H, m), 0,72-0,87 (1H, m), 5 1,71-1,92 (2H, m), 4,14-4,24 (1H, m), 4,95 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 6,51 (1H, dd, $J=8,7, 2,5\text{Hz}$), 6,66 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$)

Ejemplo de Referencia 119

2-cloro-4-[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]benzonitrilo



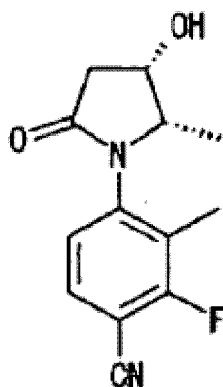
A una solución de N-(3-cloro-4-cianofenil)-3-ciclopropilalanina (2,05 g), ácido de Meldrum (1,35 g) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (1,56 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió N,N'-carbonildiimidazol (1,66 g) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio se añadió a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de sulfato hidrógeno de potasio y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 45 minutos. Después de dejar hasta temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo-éter isopropílico para dar el compuesto del título como cristales amarillos pálido (rendimiento: 844 mg, 34%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : -0,40 a -0,29 (1H, m), -0,10 a 0,02 (1H, m), 0,15-0,45 (3H, m), 1,64-1,81 (2H, m), 5,04 (1H, t, $J=3,8\text{Hz}$), 5,08 (1H, s), 7,67 (1H, dd, $J=8,7, 2,1\text{Hz}$), 7,91 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 8,04 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 12,39 (1H, s).

mp: 152-154°C.

Ejemplo 1

2-fluoro-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



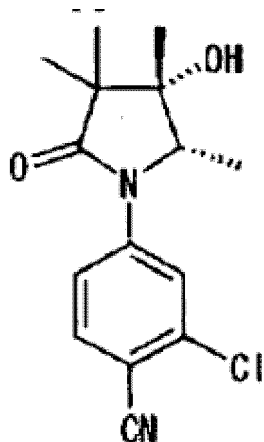
A una solución de 4-[(2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililo)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (330 mg) en THF (10 ml) se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio-THF (1,18 ml, 1 mol/l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de la reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, y se recrystalizó a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 139 mg, 62%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,13 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,80 (1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 2,20 (3H, d, $J=2,7\text{Hz}$), 2,60 (1H, dd, $J=17,4,2,3\text{Hz}$), 2,87 (1H, dd, $J=17,4, 5,7\text{Hz}$), 4,15-4,26 (1H, m), 4,54-4,61 (1H, m), 6,98 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 7,45-7,55 (1H, m).

mp: 114-115°C.

Ejemplo 2

rac-2-cloro-4-[(2R,3R)-3-hidroxi-2,3,4-tetrametil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



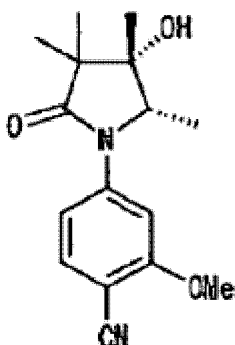
Una solución de 2-cloro-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (90 mg) en THF (5 ml) se enfrió hasta -78°C, se añadió solución de bromuro de metilmagnesio-éter (0,22 ml, 3 mol/l) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de la reacción nuevamente se enfrió hasta -78°C, se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio-éter 3mol/l (0,89 ml), y la mezcla de la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se añadió a solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, y se recrystalizó a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 29 mg, 30%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,12 (3H, s), 1,25 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,25 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,41 (1H, s), 4,11 (1H, q, $J=6,4\text{Hz}$), 7,36 (1H, dd, $J=8,5, 2,1\text{Hz}$), 7,56 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$).

mp: 161-163°C.

Ejemplo 3

rac-4-[(2R,3R)-3-hidroxi-2,3,4-tetrametil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo



Utilizando 2-metoxi-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (100 mg) y solución de bromuro de

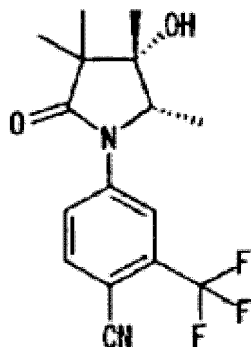
metilmagnesio-THF (3,67 ml, 1,0 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 96 mg, 90%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,13 (3H, s), 1,23-1,27 (6H, m), 1,32 (3H, s), 1,45 (1H, s), 3,94 (3H, s), 4,08-4,16 (1H, m), 6,75 (1H, dd, $J=8,3,1,9\text{Hz}$), 7,26 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$).

5 mp:134-135°C.

Ejemplo 4

rac-4-[(2R,3R)-3-hidroxi-2,3,4,4-tetrametil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



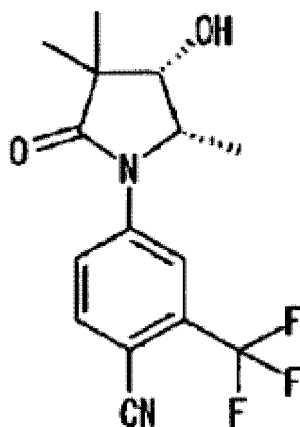
10 Utilizando 2-(trifluorometil)-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (100 mg) y solución de bromuro de metilmagnesio-THF (3,22 ml, 1,0 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 77 mg, 73%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,13 (3H, s), 1,26 (3H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 1,26 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,47 (1H, s), 4,18 (1H, q, $J=6,4\text{Hz}$), 7,68 (1H, dd, $J=8,5,2,1\text{Hz}$), 7,79 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 7,84 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$).

mp:197-199°C.

15 Ejemplo 5

rac-4-[(4R,5R)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



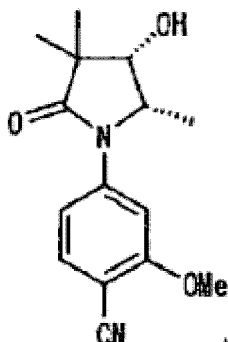
20 Una solución de 2-(trifluorometil)-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (50 mg) en THF (5 ml) se enfrió hasta -78°C, se añadió solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio -THF (0,242 ml, 1 mol/l), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 32,2 mg, 64%).

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, s), 1,31-1,36 (6H, m), 1,80 (1H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 4,12 (1H, t, $J=5,3\text{Hz}$), 4,42-4,53 (1H, m), 7,75 (1H, dd, $J=8,7,2,3\text{Hz}$), 7,85 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,93 (1H, d, $J=2,3\text{Hz}$).

mp:120,5-121,5°C.

Ejemplo 6

rac-4-[(4R,5R)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo



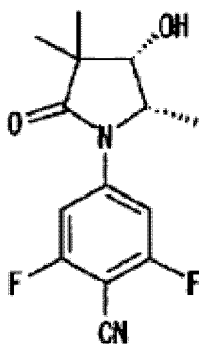
- 5 Utilizando 2-metoxi-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (100 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (0,551 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 75 mg, 74%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, s), 1,30-1,34 (6H,m), 1,78 (1H, d, $J=5,3\text{Hz}$), 3,94(3H, s), 4,10 (1H, t, $J=5,4\text{Hz}$), 4,37-4,47 (1H, m), 6,80 (1H, dd, $J=8,5$, $1,9\text{Hz}$), 7,46 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$) .

mp:130-132°C.

10 Ejemplo 7

rac-2,6-difluoro-4-[(4R,5R)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



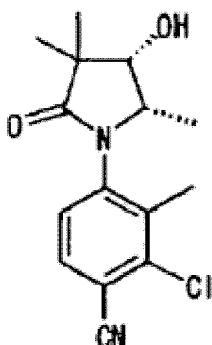
- 15 Utilizando 2,6-difluoro-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (100 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (0,539 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 67 mg, 67%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, s), 1,30 (3H, s), 1,36 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,83 (1H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 4,13 (1H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 4,31-4,41 (1H, m), 7,25-7,32 (2H, m) .

mp:139,5-140,5°C.

Ejemplo 8

- 20 rac-2-cloro-4-[(4R,5R)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



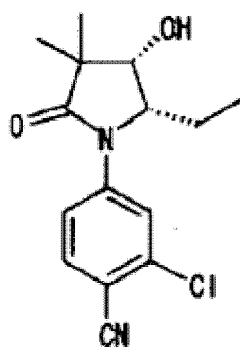
Utilizando 2-cloro-3-metil-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (23 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (0,119 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 15 mg, 66%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,10 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,27 (3H, brs), 1,31 (3H, s), 1,75 (1H, d, $J=4,3\text{Hz}$), 2,29 (3H, s), 4,05 (1H, t, $J=4,3\text{Hz}$), 4,29 (1H, brs), 7,05 (1H, brs), 7,56 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$).

mp: 219-221°C.

Ejemplo 9

rac-2-cloro-4-[(4R,5R)-5-etil-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



10

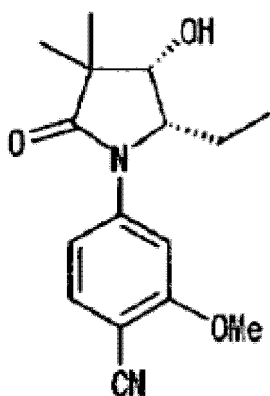
Utilizando 2-cloro-4-(5-etil-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (60 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (0,307 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 50 mg, 84%).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,03 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,20 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,60-1,84 (3H, m), 4,04-4,15 (2H, m), 7,34 (1H, dd, $J=8,5,2,1\text{Hz}$), 7,56 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$).

mp: 166-168°C.

Ejemplo 10

rac-4-[(4R,5R)-5-etil-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo



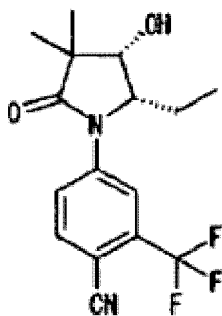
Utilizando 4-(5-etil-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)-2-metoxibenzonitrilo (120 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (0,629 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 93 mg, 77%).

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,01(3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,21 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,48-1,88 (3H,m), 3,94 (3H, s), 4,11 (2H,dd, $J=4,0,1,9\text{Hz}$), 6,74 (1H, dd, $J=8,3,1,9\text{Hz}$), 7,26 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$).

mp:143,4-145°C.

Ejemplo 11

rac-4-((4R,5R)-5-etil-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo



10

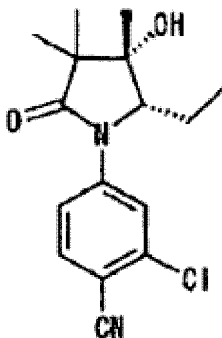
Utilizando 4-(5-etil-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (120 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (0,555 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 76 mg, 63%).

- 15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,04 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,22 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,64-1,83 (3H,m), 4,11-4,22 (2H, m), 7,65 (1H, dd, $J=8,5,2,1\text{Hz}$), 7,81(1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 7,84(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$).

mp:141,5-143°C.

Ejemplo 12

rac-2-cloro-4-[(2R,3R)-2-etil-3-hidroxi-3,4,4-trimetil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



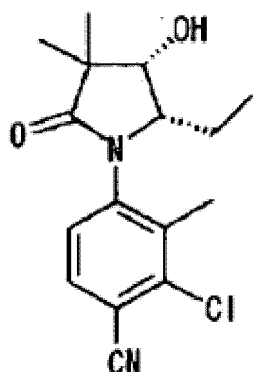
Utilizando 2-cloro-4-(5-etil-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (48 mg) y bromuro de metilmagnesio-THF solución (1,65 ml, 1,0 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 27 mg, 53%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,01 (3H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 1,11 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,50 (1H, s), 1,63-1,77 (1H, m), 1,78-1,93 (1H, m), 3,89 (1H, dd, $J=8,7, 3,0\text{ Hz}$), 7,34 (1H, dd, $J=8,5, 2,1\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$) .

mp: 197,1-198,5°C.

Ejemplo 13

rac-2-cloro-4-[(4R,5R)-5-etil-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



10

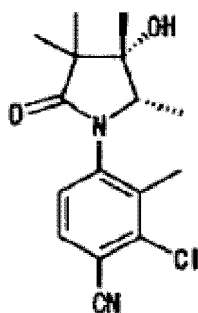
Utilizando 2-cloro-4-(5-etil-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)-3-metilbenzonitrilo (310 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (1,53 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 211 mg, 68%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,13-1,51 (8H, m), 1,72 (1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 2,23-2,35 (3H, m), 3,88-4,13 (2H, m), 6,99-7,19 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$).

mp: 180,5-181,5°C.

Ejemplo 14

rac-2-cloro-4-[(2R,3R)-3-hidroxi-2,3,4,4-tetrametil-5-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



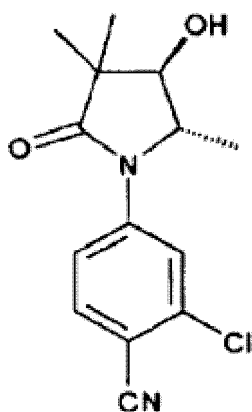
20 Utilizando 2-cloro-3-metil-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (40 mg) y solución de bromuro de metilmagnesio-THF (1,38 ml, 1,0 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 24 mg, 57%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,95-1,12 (3H, m), 1,15-1,25 (6H, m), 1,30 (3H, s), 1,40-1,47 (1H, m), 2,24-2,34 (3H, m), 3,93-4,11 (1H, m), 6,98-7,23 (1H, m), 7,51-7,59 (1H, m).

25 mp: 174,5-175,5°C.

Ejemplo 15

rac-2-cloro-4-[(4R,5S)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



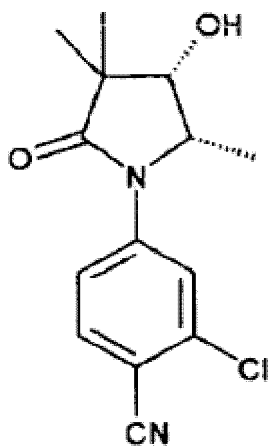
5 A una solución de rac-2-cloro-4-[(4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxi)- 3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (121 mg) en THF (5,5 ml) se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio-THF (0,5 ml, 1 mol/l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 → 1/2) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 47,2 mg, 55%).

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,37 (3H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 1,91 (1H, d, $J=5,7\text{Hz}$), 3,79 (1H, t, $J=5,9\text{Hz}$), 3,90-4,03 (1H, m), 7,40 (1H, dd, $J=8,4, 2,2\text{Hz}$), 7,61-7,73 (2H, m).

mp:163-164°C.

Ejemplo 16

rac-2-cloro-4-[(4R,5R)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



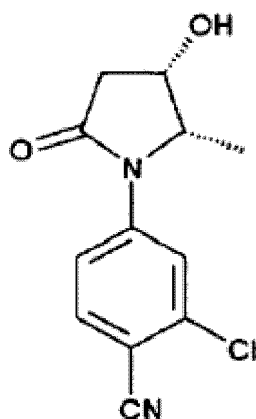
15 Utilizando rac-2-cloro-4-[(4R,5R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (400 mg) y solución de fluoruro de tetrabutilamonio-THF (3 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 15, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 204 mg, 72%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,32 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,81(1H,brs), 4,06-4,16 (1H, m), 4,33-4,48 (1H, m), 7,39-7,50 (1H, m), 7,61-7,73(2H, m).

20 mp:143-144°C.

Ejemplo 17

2-cloro-4-[(4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



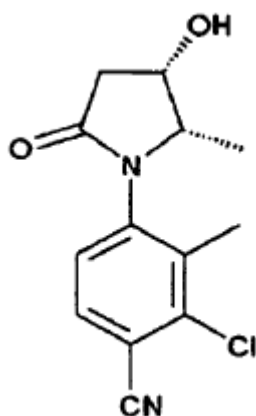
Utilizando 2-cloro-4-[(4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxy)-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (1,2 g) y solución de fluoruro de tetrabutilamonio-THF (4 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 15, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 690 mg, 62%).

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 2,00 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$), 2,68 (1H, dd, $J=17,4, 5,4\text{Hz}$), 2,85 (1H, dd, $J=17,4,6,6\text{Hz}$), 4,30-4,42 (1H, m), 4,56-4,65 (1H, m), 7,48 (1H, dd, $J=8,7, 1,8\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,73 (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$).

mp: 161-162°C.

Ejemplo 18

- 10 2-cloro-4-[(4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



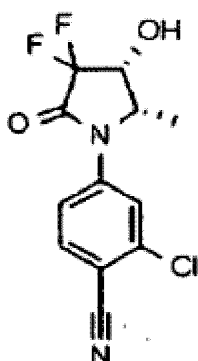
Utilizando 2-cloro-4-[(4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxy)-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo (500 mg) y solución de fluoruro de tetrabutilamonio-THF (1,4 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 15, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 210 mg, 44%).

- 15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,12 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,90 (1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 2,32 (3H, s), 2,59 (1H, dd, $J=17,4, 2,1\text{Hz}$), 2,87 (1H, dd, $J=17,4, 5,7\text{Hz}$), 4,10-4,30 (1H, br), 4,50-4,60 (1H, m), 7,00-7,20 (1H, m), 7,56 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$).

mp: 172-173°C.

Ejemplo 19

2-cloro-4-[(4R,5S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



5 Utilizando 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (556 mg), (4R,5S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona (448 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (219 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (113 mg) y carbonato de cesio (1,18 g), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco (rendimiento: 34,2 mg, 5%).

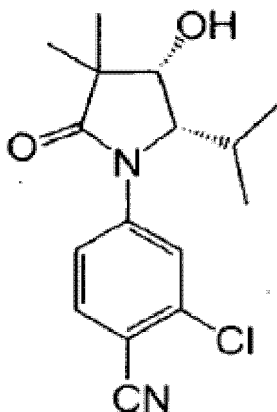
^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 1,38 (3H, d, $J=5,3\text{Hz}$), 2,79 (1H, brs), 4,36-4,72 (2H, m), 7,60 (1H, dd, $J=8,7,1,7\text{Hz}$), 7,74 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,85 (1H, d, $J=1,7\text{Hz}$).

IR(KBr): 3427, 2233, 1730, 1598 cm^{-1} .

mp: 126-127°C.

10 Ejemplo 20

rac-2-cloro-4-[(4R,5R)-4-hidroxi-5-isopropil-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



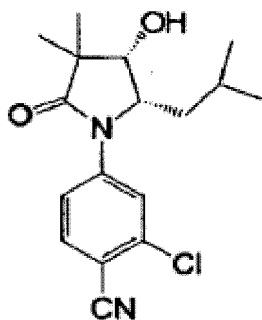
15 Utilizando 2-cloro-4-(5-isopropil-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (300 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (1,48 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 209 mg, 69%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,90 (3H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 1,06 (3H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 1,19 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,63 (1H, d, $J=5,3\text{Hz}$), 2,24-2,46 (1H, m), 4,07-4,26 (2H, m), 7,36 (1H, dd, $J=8,5, 2,1\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$)

mp: 119-121°C.

Ejemplo 21

20 rac-2-cloro-4-[(4R,5R)-4-hidroxi-5-isobutil-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



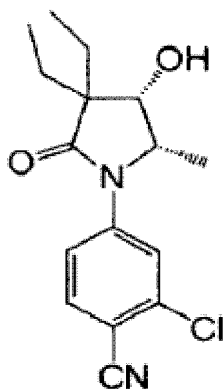
Utilizando 2-cloro-4-(5-isobutyl-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (620 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (2,92 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 363 mg, 58%).

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,03 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,20 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,35-1,47 (1H, m), 1,64-1,90 (3H, m), 4,09 (1H, t, $J=4,8\text{Hz}$), 4,21-4,33 (1H, m), 7,31 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$).

mp: 224-226°C.

Ejemplo 22

rac-2-cloro-4-[(4R,5R)-3,3-dietil-4-hidroxi-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



10

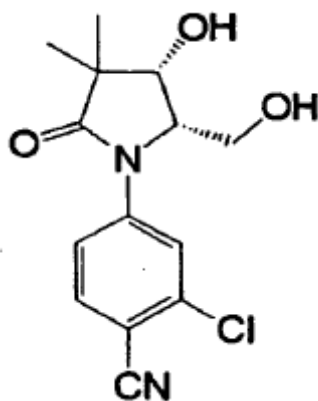
Utilizando 2-cloro-4-(3,3-dietil-5-metil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (67 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (0,33 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 34,5 mg, 51%).

- 15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 1,02 (3H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 1,30 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,57-1,95 (5H, m), 4,16 (1H, t, $J=5,3\text{Hz}$), 4,34-4,45 (1H, m), 7,41 (1H, dd, $J=8,6,2,0\text{Hz}$), 7,63-7,69 (2H, m).

mp: 166-168°C.

Ejemplo 23

rac-2-cloro-4-[(4R,5R)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



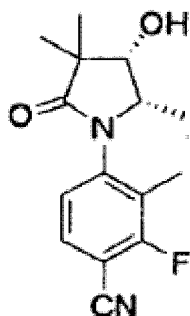
Utilizando 2-cloro-4-(5-(hidroximetil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (80 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (0,82 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 45,4 mg, 56%).

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,24(3H, s), 1,32(3H, s), 2,40 (1H, t, $J=5,9\text{Hz}$), 2,66 (1H, d, $J=4,7\text{Hz}$), 3,90-4,07 (2H, m), 4,33-4,45 (2H, m), 7,48 (1H, dd, $J=8,5, 2,0\text{Hz}$), 7,68 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$).

mp:142-143°C.

Ejemplo 24

rac-2-fluoro-4-[(4R,5R)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



10

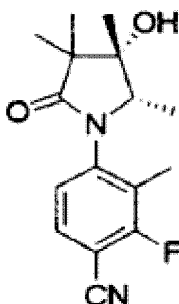
Utilizando 2-fluoro-3-metil-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (60 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (0,33 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 41,4 mg, 69%).

- 15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,11 (3H, D, $j=6,6\text{Hz}$), 1,27 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,78 (1H, d, $J=4,3\text{Hz}$), 2,16 (3H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 4,05 (1H, t, $J=4,4\text{Hz}$), 4,23-4,34 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,45-7,52(1H, m).

mp:177-178°C.

Ejemplo 25

rac-2-fluoro-4- [(2R,3R)-3-hidroxi-2,3,4,4-tetrametil-5-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



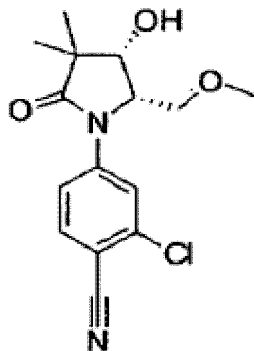
Utilizando 2-fluoro-3-metil-4-(3,3,5-trimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (60 mg) y bromuro de metilmagnesio-THF solución (2,19 ml, 1,0 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 2, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 40 mg, 63%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,02 (3H, d, J=6,4Hz), 1,18 (3H, brs), 1,22 (3H, s), 1,30 (3H, s), 1,43 (1H, brs), 2,18 (3H, brs), 4,04 (1H, brs), 6,83-7,15 (1H, m), 7,47 (1H, t, J=7,6Hz).

mp:174,5-175,5°C.

Ejemplo 26

rac-2-cloro-4-[(4R,5R)-4-hidroxi-5-(metoximetil)-3,3-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



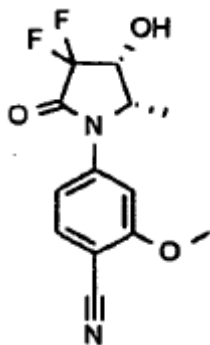
Utilizando 2-cloro-4-[5-(metoximetil)-3,3-dimetil-2,4-dioxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (170 mg) y solución de tri(sec-butil)borohidruro de litio-THF (0,83 ml, 1 mol/l), y de la misma manera que en el Ejemplo 5, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 142 mg, 83%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,23 (3H, s), 1,29 (3H, s), 2,84 (1H, d, J=6,2Hz), 3,31 (3H, s), 3,62-3,75 (2H, m), 4,27 (1H, t, J=6,1Hz), 4,39-4,48 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J=8,5, 2,0Hz), 7,67 (1H, d, J=8,5Hz), 7,73 (1H, d, J=2,0Hz).

mp:130,5-131,5°C.

Ejemplo 27

2-metoxi-4-[(4R,5S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo

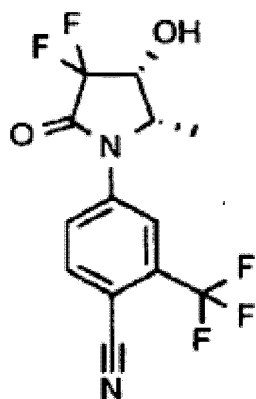


Utilizando 4-bromo-2-metoxibenzonitrilo (2,34 g), (4R,5S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona (2,00 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (976 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (504 mg) y carbonato de cesio (5,30 g), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 201 mg, 7%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,16 (3H, d, J=6,4Hz), 3,94(3H, s), 4,50-4,81(2H, m), 7,36 (1H, dd, J=8,5, 1,9Hz), 7,57 (1H, dd, J=1,9 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,5hz) .

Ejemplo 28

2-trifluorometil-4-[(4R,5S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



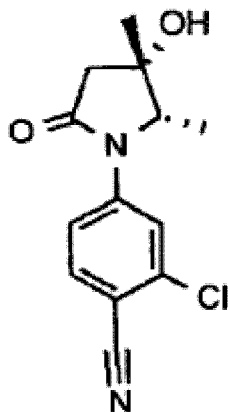
5 Utilizando 2-trifluorometil-4-yodobenzonitrilo (1,64 g), (4R,5S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona (1,00 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (488 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (303 mg) y carbonato de cesio (2,54 g), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 84,7 mg, 5%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,35-1,46 (3H, m), 2,77 (1H, brs), 4,47-4,73 (2H, m), 7,93 (2H, s), 8,05 (1H, s).

mp: 128-131°C.

Ejemplo 29

2-cloro-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2,3-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



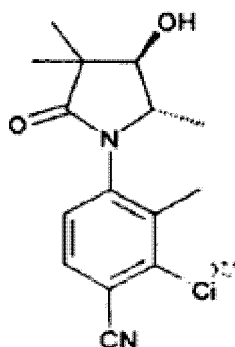
10 Utilizando 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (615 mg), (4S,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetilpirrolidin-2-ona (423 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (241 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (125 mg) y carbonato de cesio (1,31 g), y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 18, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (rendimiento: 431 mg, 60%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,52 (3H, s), 2,01 (1H, s), 2,63 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 2,79 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 4,07 (1H, q, $J=6,4\text{Hz}$), 7,46 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,70 (1H, s).

mp: 93-99°C.

Ejemplo 30

rac-2-cloro-4-[(4R,5S)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



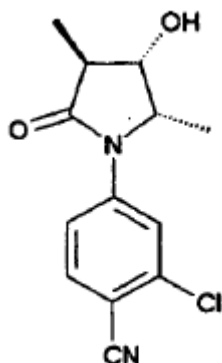
A una solución de rac-4-[(4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxy)-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-2--cloro-3-metilbenzonitrilo (103 mg) en THF (5 ml) se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio-THF (1,00 ml, 1 mol/l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de la reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/1 → 1/3), y se recrystalizó a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 41,4 mg, 28,4%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,11-1,25 (3H,m), 1,14 (3H, d, J=6,0Hz), 1,31(3H, s), 1,93 (1H, d, J=5,9Hz), 2,27 (3H, s), 3,73-3,91 (2H, m), 7,03-7,18 (1H, m), 7,57 (1H, d, J=8,3Hz) .

mp:148-149°C.

Ejemplo 31

2-cloro-4-[(2S,3S,4S)-3-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



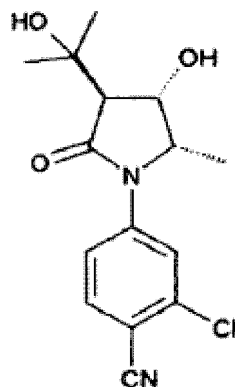
Una solución de diisopropilamina (0,150 ml) en THF (7 ml) se enfrió hasta -78°C, y se añadió en gotas solución de n-butilitio-hexano (0,648 ml, 1,6 mol/l). Después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió en gotas una solución de 2-cloro-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (100 mg) en THF (2,5 ml), y la mezcla además se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió en gotas yoduro de metilo (0,124 ml) a -78°C, y la mezcla además se agitó a -10°C hasta -78°C durante 30 minutos. Se añadió ácido acético (1,0 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 → 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 44,4mg, 42,0%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,30-1,36 (6H,m), 1,92 (1H,brs), 2,63-2,76 (1H, m), 4,11-4,25 (1H, m), 4,29-4,43 (1H, m), 7,61-7,67(2H, m), 7,95 (1H, t, J=1,2Hz).

mp:149-151°C.

Ejemplo 32

2-cloro-4-[(2S,3S,4R)-3-hidroxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



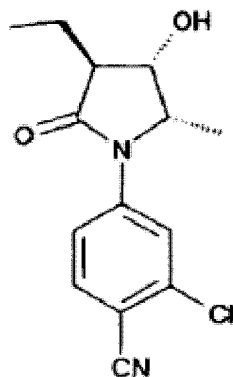
Una solución de diisopropilamina (0,150 ml) en THF (7 ml) se enfrió hasta -78°C , y se añadió en gotas solución de n-butilitio-hexano (0,648 ml, 1,6 mol/l). Después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió en gotas una solución de 2-cloro-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (100 mg) en THF (1,5 ml), y la mezcla además se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió en gotas acetona (0,124 ml) a -78°C , y la mezcla además se agitó a -20°C hasta -78°C durante 40 minutos. Se añadió ácido acético (1,0 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 \rightarrow 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 30,1 mg, 24,5%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,32(3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,37 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,72 (1H, d, $J=3,4\text{Hz}$), 2,81 (1H, d, $J=9,6\text{Hz}$), 2,91 (1H, brs), 4,33-4,49 (1H, m), 4,48-4,62 (1H, m), 7,56-7,70 (2H, m), 7,98 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

mp:131-132 $^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 33

2-cloro-4-[(3S,4S,5S)-3-etil-4-hidroxi-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



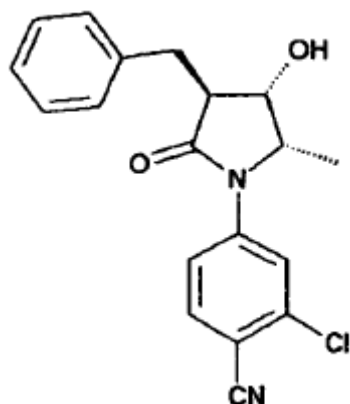
Una solución de diisopropilamina (0,150 ml) en THF (8 ml) se enfrió hasta -78°C , y se añadió en gotas solución de n-butilitio-hexano (0,650 ml, 1,6 mol/l). Después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió en gotas una solución de 2-cloro-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (100 mg) en THF (2,0 ml), y la mezcla además se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió en gotas yodoetano (0,150 ml) a -78°C , y la mezcla además se agitó a -78°C hasta -30°C durante 1 hora. Se añadió ácido acético (1,0 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=20/1 \rightarrow 1/4) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 6,7 mg, 6,0%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,10 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,32 (3H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 1,61-1,80 (1H, m), 1,81-1,98 (2H, m), 2,53-2,66 (1H, m), 4,26-4,42 (2H, m), 7,56-7,70 (2H, m), 7,93 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$).

mp:109-110 $^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 34

4-[(3S,4S,5S)-3-bencil-4-hidroxi-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-clorobenzonitrilo



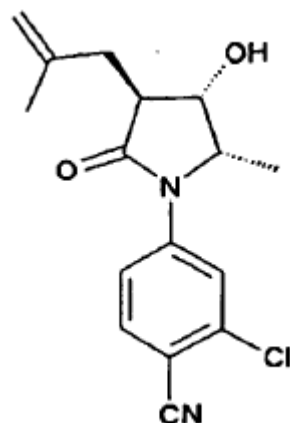
Una solución de diisopropilamina (0,150 ml) en THF (8 ml) se enfrió hasta -78°C , y se añadió en gotas solución de n-butilitio-hexano (0,648 ml, 1,6 mol/l). Después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió en gotas una solución de 2-cloro-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (100 mg) en THF (2,5 ml), y la mezcla además se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió en gotas una solución de bromuro de bencilo (0,16 ml) en THF (1,5 ml) a -78°C , y la mezcla además se agitó a -78°C hasta -30°C durante 1 hora. Se añadió ácido acético (1,0 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/1 \rightarrow 1/2) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 40,8 mg, 30,0%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,25(3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,48 (1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 2,58-3,04 (2H, m), 3,25-3,36 (1H, m), 4,11-4,24 (1H, m), 4,25-4,36 (1H, m), 7,21-7,40 (5H, m), 7,51-7,61 (1H, m), 7,61-7,68 (1H, m), 7,88 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

mp: $99-101^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 35

2-cloro-4-[(2S,3S,4S)-3-hidroxi-2-metil-4-(2-metilprop-2-en-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



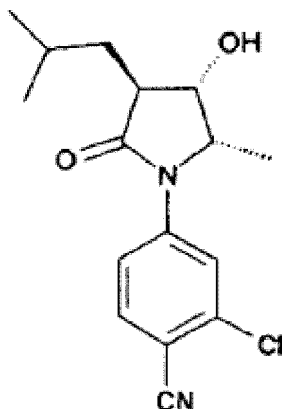
Una solución de diisopropilamina (0,300 ml) en THF (15 ml) se enfrió hasta -78°C , y se añadió en gotas solución de n-butilitio-hexano solución (1,26 ml, 1,6 mol/l). Después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió en gotas una solución de 2-cloro-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (200 mg) en THF (4,0 ml), y la mezcla además se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió en gotas 3-bromo-2-metilpropeno (0,10 ml) a -78°C , y la mezcla además se agitó a -78°C hasta -10°C durante 1 hora. Se añadió ácido acético (1,0 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1 \rightarrow 1/2) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 111,8 mg, 46,1%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,84 (3H, s), 2,10 (1H, d, $J=3,6\text{Hz}$), 2,22 (1H, dd, $J=14,0,10,4\text{Hz}$), 2,68-2,80 (1H, m), 2,86 (1H, ddd, $J=10,4,8,3,4,2\text{Hz}$), 4,26-4,46 (2H, m), 4,88-4,96 (2H, m), 7,59-7,69 (2H, m), 7,95 (1H, d, $J=0,9\text{Hz}$).

mp:110-112°C.

5 Ejemplo 36

2-cloro-4-[(2S,3S,4S)-3-hidroxi-4-isobutil-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo

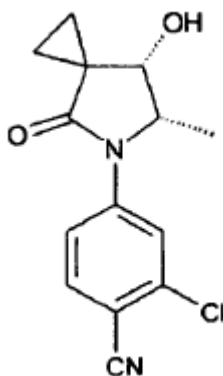


10 A una solución de 2-cloro-4-[(2S,3S,4S)-3-hidroxi-2-metil-4-(2-metilprop-2-en-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (22,3 mg) en metanol (3,0 ml) se añadió paladio/fibroina (12,0 mg), y la mezcla se agitó durante 48 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de la reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/1 \rightarrow 1/1) para dar el compuesto del título como una aceite amarillo pálido (rendimiento: 4,3 mg, 19,1%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,97-1,02 (6H, m), 1,32 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,35-1,53 (1H, m), 1,67-1,83 (1H, m), 1,90-2,16 (2H, m), 2,69 (1H, dt, $J=7,8, 6,0\text{Hz}$), 4,19-4,43 (2H, m), 7,54-7,72 (2H, m), 7,90 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$).

15 Ejemplo 37

rac-2-cloro-4-((6R,7R)-7-hidroxi-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il)benzonitrilo



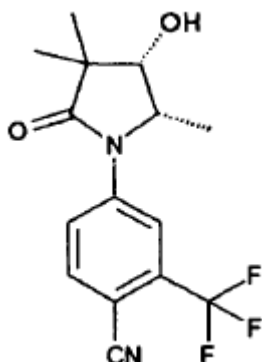
20 A una solución de rac-4-((6R,7R)-7-(terc-butildimetilsililo)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il)2-clorobenzonitrilo (140 mg) en THF (5 ml) se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio-THF (2,00 ml, 1 mol/l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=l/0 \rightarrow 3/1) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 32,3 mg, 32,5%).

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,93-1,08 (1H, m), 1,17-1,37 (3H, m), 1,37 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,61-1,72 (1H, m), 4,34 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,39-4,45 (1H, m), 7,51 (1H, dd, $J=8,6,2,1\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

mp:134-136°C.

Ejemplo 38

4-[(4S,5S)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



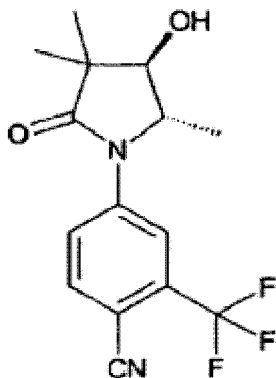
5 A una solución de 4-[(4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililo)-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (232,2 mg) en THF (6 ml) se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio-THF (2,0 ml, 1 mol/l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1 → 1/3), y se recrystalizó a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 38,9 mg, 22,9%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,24(3H, s), 1,31-1,36 (6H,m), 1,80 (1H, d, J=5,1Hz), 4,12 (1H, t, J=5,3Hz), 4,42-4,53 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J=8,7,2,3Hz), 7,85 (1H, d, J=8,7Hz), 7,93(1H, d, J=2,3Hz).

mp:120-121°C.

Ejemplo 39

15 4-[(4R,5S)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

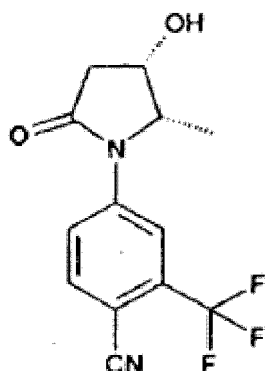


20 A una solución mixta de 4-[(4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililo)-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (391,7 mg) en THF (12 ml) y metanol (12 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (12,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de la reacción se añadió a carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 → 1/3) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 203,6 mg, 66%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,18(3H, s), 1,33 (3H, s), 1,39 (3H, d, J=6,2Hz), 1,98 (1H, d, J=5,8Hz), 3,82 (1H, t, J=5,8Hz), 3,96-4,09 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J=8,5,2,1Hz), 7,85 (1H, d, J=8,5Hz), 7,91 (1H, d, J=2,1Hz).

Ejemplo 40

4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

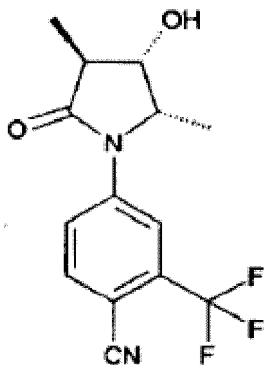


A una solución de 4-[(2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililo)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5,61 g) en THF (50 ml) se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio-THF (20,0 ml, 1 mol/l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de la reacción se añadió a agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1-+1/3) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 1,42 g, 35%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, d, J=6,6Hz), 1,84 (1H, d, J=4,7Hz), 2,71 (1H, dd, J=17,4, 5,4Hz), 2,88 (1H, dd, J=17,4, 6,8Hz), 4,37-4,50 (1H, m), 4,57-4,70 (1H, m), 7,77-7,89 (2H, m), 7,92-7,98 (1H, m).

Ejemplo 41

4-[(2S,3S,4S)-3-hidroxi-2,4-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



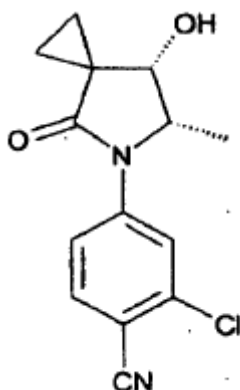
Una solución de diisopropilamina (0,860 ml) en THF (30 ml) se enfrió hasta -78°C, y se añadió en gotas solución de n-butilitio-hexano (3,64 ml, 1,6 mol/l). Después de la finalización de la adición en gotas, la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Posteriormente, se añadió en gotas una solución de 4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (661 mg) en THF (5,0 ml), y la mezcla además se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió en gotas yodometano (0,75 ml) a -78°C, y la mezcla además se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió ácido acético (3,0 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 → 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 442,9 mg, 63,7%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, d, J=6,9Hz), 1,35 (3H, d, J=6,4Hz), 1,95-2,06 (1H, m), 2,64-2,81 (1H, m), 4,21 (1H, ddd, J=9,2,7,2,5,4Hz), 4,35-4,51 (1H, m), 7,77-7,87 (1H, m), 7,90-8,00 (1H, m), 8,20 (1H, d, J=2,3Hz).

mp: 82-85°C.

Ejemplo 42

2-cloro-4-[(6S,7S)-7-hidroxi-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]benzonitrilo



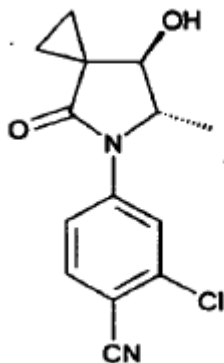
A una solución de 4-((6S,7S)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]2-clorobenzonitrilo, (89,0 mg) en un disolvente mixto de THF (6 ml) y metanol (6 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (4,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se añadió a carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, y se recrystalizó a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 48,7 mg, 66%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,93-1,08 (1H, m), 1,17-1,37 (3H,m), 1,37 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,61-1,72 (1H, m), 4,34 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,39-4,45 (1H, m), 7,51 (1H, dd, $J=8,6, 2,1\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

mp: 164-166°C.

Ejemplo 43

2-cloro-4-[(6S,7R)-7-hidroxi-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]benzonitrilo



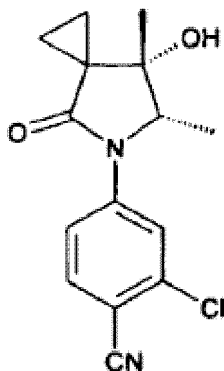
A una solución de 4-[(6S,7R)-7-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]2-clorobenzonitrilo (65,7 mg) en un disolvente mixto de THF (6 ml) y metanol (6 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (4,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se añadió a carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, y se recrystalizó a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 42,0 mg, 90%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,07-1,47 (4H,m), 1,39 (3H, d, $J=6, 6\text{Hz}$), 1,85-1,95 (1H, m), 3,77 (1H, d, $J=3,8\text{Hz}$), 4,33 (1H, q, $J=6,6\text{Hz}$), 7,59-7,71 (2H, m), 7,99-8,01 (1H, m).

mp: 169-172°C.

Ejemplo 44

2-cloro-4-[(6S,7S)-7-hidroxi-6,7-dimetil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]benzonitrilo



5 A una solución de 2-cloro-4-[(6S)-6-metil-4,7-dioxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]benzonitrilo (35 mg) en tetrahidrofurano (6,0 ml) se añadió en gotas solución de bromuro de metilmagnesio /tetrahidrofurano 1 mol/l (1,3 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió solución salina a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

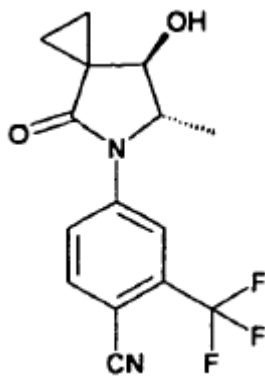
El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 → 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 27,5 mg, 74%).

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,92-1,05 (1H, m), 1,07-1,32 (3H, m), 1,29 (3H, s), 1,35 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,44 (1H, s), 4,14 (1H, q, $J=6,4\text{Hz}$), 7,51 (1H, dd, $J=8,5,2,1\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,75 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

mp: 150-152°C.

Ejemplo 45

4-[(6S,7R)-7-hidroxi-6-metil-4-oxo-5-azaspiro(2,4)hept-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



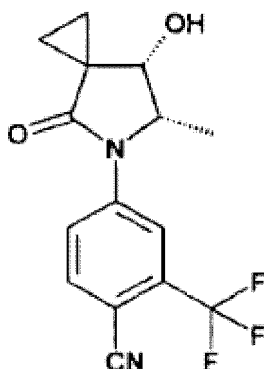
15 A una solución de 4-[(6S,7R)-7-(terc-butildimetilsililo)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (670 mg) en tetrahidrofurano (12 ml)-metanol (6 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1 → 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 381,9 mg, 78%).

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,08-1,24 (2H, m), 1,41 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,31-1,45 (2H, m), 1,91 (1H, d, $J=1,7\text{Hz}$), 3,80 (1H, d, $J=4,7\text{Hz}$), 4,39 (1H, q, $J=6,7\text{Hz}$), 7,81 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,96 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 8,27 (1H, s).

mp: 109-110°C.

25 Ejemplo 46

4-[(6S,7S)-7-hidroxi-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



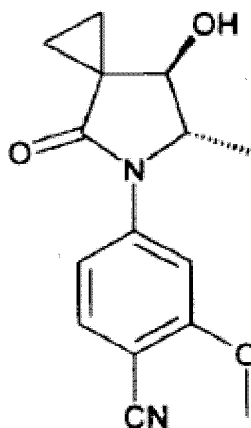
A una solución de 4-[(6S,7S)-7-(terc-butildimetilsililoxy)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (309,4 mg) en tetrahidrofurano (3 ml)-metanol (3 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1 → 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 152,3 mg, 67%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,97-1,10 (1H,m), 1,20-1,36 (3H,m), 1,37 (3H, d, J=6,4Hz), 1,66 (1H, d, J=6,4Hz), 4,36 (1H, t, J=6,2Hz), 4,48-4,61(1H, m), 7,76-7,88(2H, m), 8,02(1H, d, J=2,1Hz).

mp: 155-156°C.

Ejemplo 47

4-[(6S,7R)-7-hidroxi-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-metoxibenzonitrilo



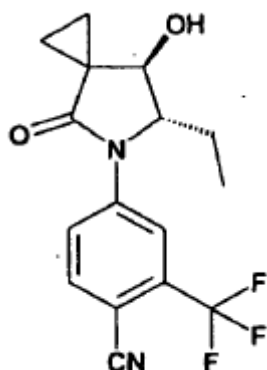
A una solución de 4-[(6S,7R)-7-(terc-butildimetilsililoxy)-6-metil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]2-metoxibenzonitrilo (320 mg) en tetrahidrofurano (8 ml)-metanol (8 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1 → 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 49,7 mg, 22%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,10-1,21 (2H, m), 1,30-1,42 (2H, m), 1,39 (3H, d, J=6,6Hz), 1,78 (1H, d, J=5,1Hz), 3,77 (1H, d, J=5,1Hz), 3,93 (3H, s), 4,31-4,41 (1H, m), 6,90 (1H, dd, J=8,5, 2,1Hz), 7,54 (1H, d, J=8,5Hz), 7,97 (1H, d, J=2,1Hz).

mp:167-169°C.

Ejemplo 48

4-[(6S,7R)-6-etil-7-hidroxi-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



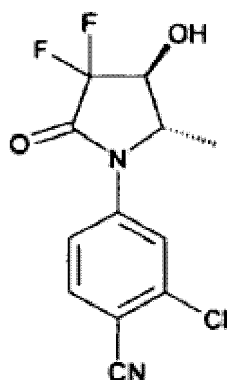
A una solución de 4-[(6S,7R)-7-(terc-butildimetilsililoxy)-6-etil-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-5-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (433,7 mg) en tetrahidrofurano (6 ml)-metanol (12 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1 → 1/2) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 266,1 mg, 83%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,01 (3H, t, J=7,5Hz), 1,15-1,24 (2H, m), 1,35-1,45(2H, m), 1,59-1,72(1H, m), 1,74-1,89 (2H, m), 3,89 (1H, d, J=4,9Hz), 4,25 (1H, dd, J=8,9, 2,8Hz), 7,82 (1H, d, J=8,7Hz), 7,92 (1H, dd, J=8,7, 2,1Hz), 8,25 (1H, d, J=2,1Hz).

mp:106-110°C.

Ejemplo 49

2-cloro-4-[(4S,5S)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



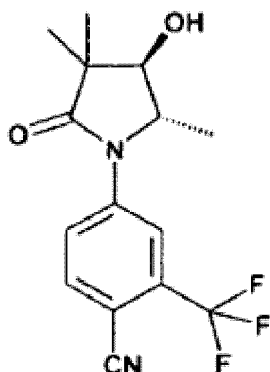
A una solución de (4S,5S)-1-(3-cloro-4-yodofenil)-3,3-difluoro-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona (113 mg) en DMF (3,5 ml) se añadieron cianuro de zinc (12 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (34 mg), y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo=30/1 → 1/2) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 75 mg, 90%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,44 (3H, dd, J=6,6, 1,5Hz), 2,38-2,46 (1H, m), 4,15-4,23 (1H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J=8,7,2,1Hz), 7,74 (1H, d, J=8,7Hz), 7,86 (1H, d, J=2,1Hz).

mp: 133-139°C.

Ejemplo 50

4-[(4R,5S)-4-hidroxi-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo

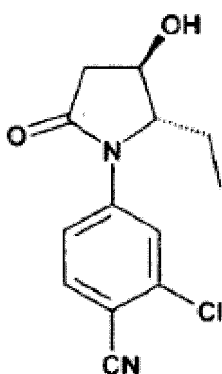


5 A una solución de 4-[(4R,5S)-4-(terc-butildimetilsililoxy)-3,3,5-trimetil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (391,7 mg) en tetrahidrofurano (12 ml)-metanol (12 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (12 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 → 1/3) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 203,6 mg, 71%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,18(3H, s), 1,33 (3H, s), 1,39 (3H, d, J=6,2Hz), 1,98 (1H, d, J=5,8Hz), 3,82 (1H, t, J=5,8Hz), 3,96-4,09 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J=8,5, 2,1Hz), 7,85 (1H, d, J=8,5Hz), 7,91 (1H, d, J=2,1Hz).

10 Ejemplo 51

2-cloro-4-[(2S,3R)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



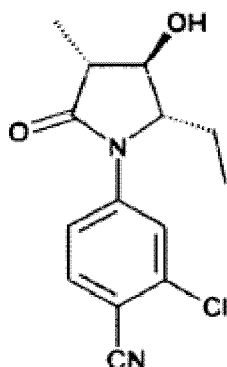
15 A una solución de 4-[(2S,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxy)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-clorobenzonitrilo (366 mg) en tetrahidrofurano (5 ml)-metanol (5 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 → 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 221,2 mg, 87%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,00 (3H, t, J=7,5Hz), 1,41-1,59 (1H, m), 1,69-1,85 (1H, m), 1,97 (1H, brs), 2,55 (1H, dd, J=18,0, 1,2Hz), 3,01 (1H, dd, J=18,0, 5,9Hz), 4,08 (1H, dd, J=9,3, 3,0Hz), 4,32-4,40 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J=8,7, 2,1Hz), 7,66 (1H, d, J=8,7Hz), 7,91 (1H, d, J=2,1Hz).

mp: 118-120°C.

Ejemplo 52

2-cloro-4-[(2S,3R,4R)-2-etil-3-hidroxi-4-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



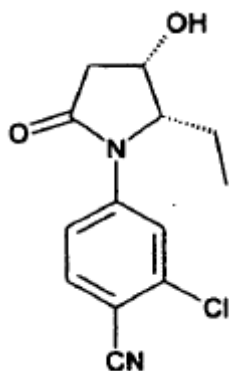
Una solución de diisopropilamina (0,208 ml) en tetrahidrofurano (8 ml) se enfrió hasta -78°C , se añadió en gotas solución de n-butilitio-hexano (0,885 ml, 1,6 mol/l), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió en gotas una solución de 2-cloro-4-[(2S,3R)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (145,5 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Una solución de yodometano (0,176 ml) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió en gotas a -78°C , y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y a 0°C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/1 \rightarrow 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 57,0 mg, 37%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,90 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,39 (3H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 1,48-1,65 (1H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 2,25 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$), 2,55-2,67 (1H, m), 3,89-3,99 (2H, m), 7,42 (1H, dd, $J=8,5,2,0\text{Hz}$), 7,67 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,69 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$).

mp: $120-123^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 53

2-cloro-4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



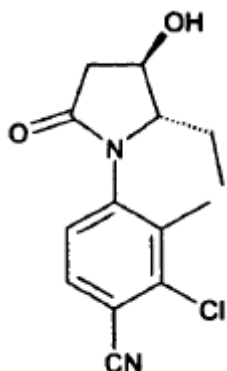
A una solución de 4-[(2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililo)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-clorobenzonitrilo (550 mg) en tetrahidrofurano (3 ml)-metanol (3 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 \rightarrow 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 93,3 mg, 24%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,02 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 1,69-1,82 (3H, m), 2,67 (1H, dd, $J=16,8, 3,9\text{Hz}$), 2,85 (1H, dd, $J=16,8, 6,9\text{Hz}$), 4,06-4,18 (1H, m), 4,62-4,73 (1H, m), 7,40 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,59-7,72 (2H, m).

mp: $138-140^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 54

2-cloro-4-[(2S,3R)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



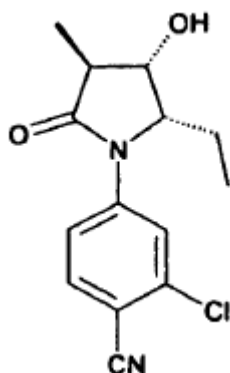
A una solución de 4-[(2S,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxy)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (650 mg) en tetrahidrofurano (20 ml)-metanol (10 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=10/1 → 1/9) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 227,1 mg, 49%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,91(3H, t, J=7,4Hz), 1,33-1,50 (1H, m), 1,51-1,68 (1H, m), 2,31(3H, s), 2,44-2,55 (1H, m), 2,50 (1H, dd, J=17,6,2,4Hz), 2,94 (1H, dd, J=17,6,6,2Hz), 3,69-3,82 (1H, m), 4,31-4,41(1H, m), 7,18 (1H, d, J=8,3Hz), 7,56 (1H, d, J=8,3Hz).

mp:153-155°C.

Ejemplo 55

2-cloro-4-[(2S,3S,4S)-2-etil-3-hidroxi-4-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



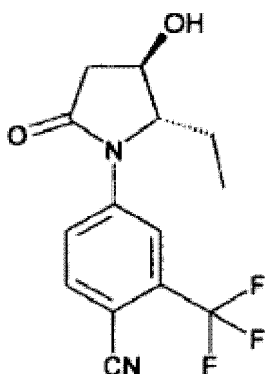
A una solución de diisopropilamina (0,111 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió en gotas solución de n-butilitio-hexano (0,472 ml, 1,6 mol/l) a -78°C, la mezcla se agitó durante 1 hora, y se añadió en gotas una solución de 2-cloro-4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo (80 mg) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, se añadió en gotas yodometano (0,100 ml) a -78°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió en gotas ácido acético (0,500 ml) a la mezcla de la reacción, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=50/1 → 1/3) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 10,8 mg, 13%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,00 (3H, t, J=7,5Hz), 1,30 (3H, d, J=7,2Hz), 1,60-1,80 (1H, m), 1,80-1,99 (1H, m), 2,34(1H,brs), 2,65-2,81(1H, m), 4,08-4,31(2H, m), 7,54(1H, d, J=8,5Hz), 7,65 (1H, d, J=8,5Hz), 7,86 (1H,s).

mp:121-125°C.

Ejemplo 56

4-[(2S,3R)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



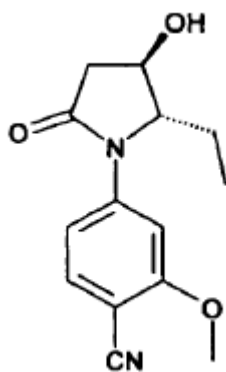
A una solución de 4-[(2S,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxy)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (1,32 g) en tetrahidrofurano (30 ml)-etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo=6/1 → 1/9) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento:507,3 mg, 53%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,00(3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,41-1,59 (1H, m), 1,69-1,85 (1H,m), 1,97 (1H,brs), 2,55 (1H, dd, $J=18,0,1,2\text{Hz}$), 3,01 (1H, dd, $J=18,0,5,9\text{Hz}$), 4,08 (1H, dd, $J=9,3,3,0\text{Hz}$), 4,32-4,40 (1H,m), 7,59 (1H, dd, $J=8,7,2,1\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,91(1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

mp:116-118°C.

Ejemplo 57

4-[(2S,3R)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo



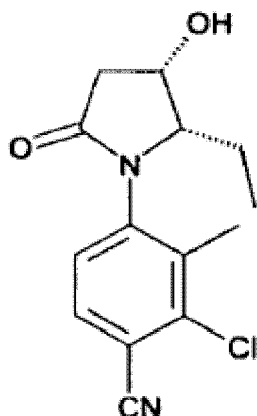
A una solución de 4-[(2S,3R)-3-(terc-butildimetilsililoxy)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo (1,04 g) en tetrahidrofurano (30 ml)-etanol (15 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo=5/1 → 0/1) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 528,3 mg, 73%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,99(3H, t, $J=7,6\text{Hz}$), 1,40-1,61(1H, m), 1,70-1,87 (1H, m), 2,01(1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 2,55 (1H, dd, $J=18,0,1,3\text{Hz}$), 3,01 (1H, dd, $J=18,0,6,0\text{Hz}$), 3,94(3H, s), 4,08 (1H, dd, $J=9,3,2,8\text{Hz}$), 4,30-4,39 (1H, m), 6,87 (1H, dd, $J=8,5,2,1\text{Hz}$), 7,53(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$)

mp:138-141°C.

Ejemplo 58

2-cloro-4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



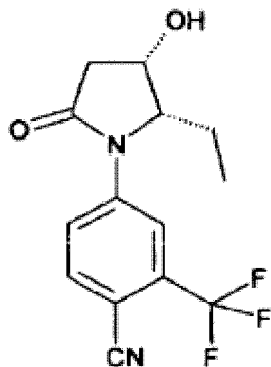
A una solución de 4-[(2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxy)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-cloro-3-metilbenzonitrilo (134,5 mg) en tetrahidrofurano (10 ml)-metanol (5 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo=10/1 → 1/4) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 66,2 mg, 69%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 1,29-1,50 (1H, m), 1,55-1,77 (1H, m), 1,72(1H,brs), 2,32(3H,brs), 2,58 (1H, d, $J=17,4\text{Hz}$), 2,85 (1H, dd, $J=17,4,5,3\text{Hz}$), 3,84-4,05 (1H, m), 4,57-4,68 (1H, m), 6,99-7,17 (1H, m), 7,56 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$).

mp:142-146°C.

Ejemplo 59

4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



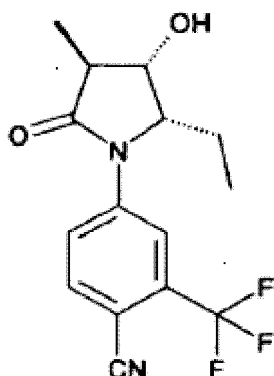
A una solución de 4-[(2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxy)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]-2(trifluorometil)benzonitrilo (7,76 g) en tetrahidrofurano (60 ml)-etanol (30 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (60 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo=50/1 → 1/4), y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 2,36 g, 42%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,03 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,70-1,86 (3H,m), 2,70 (1H, dd, $J=17,4, 4,0\text{Hz}$), 2,87 (1H, dd, $J=17,4, 6,6\text{Hz}$), 4,15-4,24 (1H, m), 4,66-4,75 (1H, m), 7,73 (1H, dd, $J=8,5,2,1\text{Hz}$), 7,85 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,86 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

mp:111-112°C.

Ejemplo 60

4-[(2S,3S,4S)-2-etil-3-hidroxi-4-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



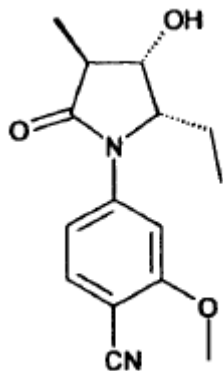
A una solución de diisopropilamina (0,603 ml) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió en gotas solución de n-butilitio-hexano (2,56 ml, 1,6 mol/l) a -78°C , la mezcla se agitó durante 1 hora, y se añadió en gotas una solución de 4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (490 mg) en tetrahidrofurano (6 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, se añadió en gotas yodometano (0,510 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió Solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1 \rightarrow 1/4) y además se purificó mediante cromatografía en gel de sílice básica (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1 \rightarrow 1/4) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 66,5 mg, 13%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,01(3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,32(3H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 1,64-1,81(1H, m), 1,83-2,00(2H, m), 2,62-2,82(1H, m), 4,19-4,37(2H, m), 7,82 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,89 (1H, dd, $J=8,5, 2,1\text{Hz}$), 8,09 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

mp:113-119 $^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 61

4-[(2S,3S,4S)-2-etil-3-hidroxi-4-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo



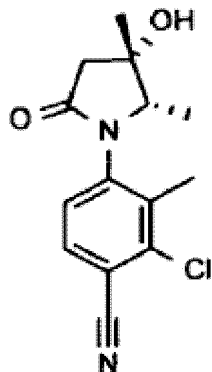
A una solución de diisopropilamina (0,291 ml) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió en gotas solución de n-butilitio-hexano (1,24 ml, 1,6 mol/l) a -78°C , la mezcla se agitó durante 1 hora, y se añadió en gotas una solución de 4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo (206,5 mg) en tetrahidrofurano (6 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, se añadió en gotas yodometano (0,247 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo=30/1 \rightarrow 1/4) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento: 108,8 mg, 50%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,00(3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,31(3H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 1,62-1,82(1H, m), 1,81-2,00 (1H, m), 1,91(1H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 2,65-2,79 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,15-4,33(2H, m), 6,84(1H, dd, $J=8,5, 1,9\text{Hz}$), 7,53(1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,72(1H, d, $J=1,9\text{Hz}$).

mp:78-81 $^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 62

2-cloro-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2,3-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



5 Una solución de 2-cloro-4-yodo-3-metilbenzonitrilo (1,29 g), (4S,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetilpirrolidin-2-ona (500 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (343 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (177 mg) y carbonato de cesio (1,86 g) en 1,4-dioxano (4 ml) se selló herméticamente, y la mezcla se agitó a 120°C durante 3 horas utilizando reactor de microondas.

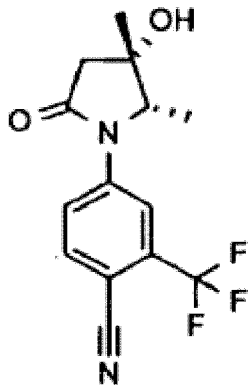
10 La mezcla de la reacción se filtró a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluente: acetato de etilo/hexano=30 → 70%, gel de sílice básico eluente:acetato de etilo/hexano=30 → 80%), y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 603 mg, 56%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,05 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1,52(3H, s), 1,68 (1H, brs), 2,33 (3H, s), 2,67(2H,s), 3,98 (1H,brs), 7,00-7,18 (1H, m), 7,57 (1H, d, $J=8,3\text{ Hz}$).

mp:164-171°C.

Ejemplo 63

15 4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2,3-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



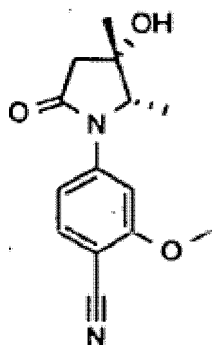
20 Utilizando 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (958 mg), (4S,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetilpirrolidin-2-ona (500 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (286 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (148 mg) y carbonato de cesio (1,55 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 508 mg, 52%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, d, $J=6,6\text{ Hz}$), 1,54 (3H, s), 1,93 (1H, s), 2,65 (1H, d, $J=17,2\text{ Hz}$), 2,82 (1H, d, $J=17,2\text{ Hz}$), 4,14 (1H, q, $J=6,6\text{ Hz}$), 7,78 (1H, dd, $J=8,7,1,9\text{ Hz}$), 7,85 (1H, d, $J=8,7\text{ Hz}$), 7,92 (1H, d, $J=1,9\text{ Hz}$).

mp:134-137°C (acetato de etilo/hexano).

Ejemplo 64

25 4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2,3-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo



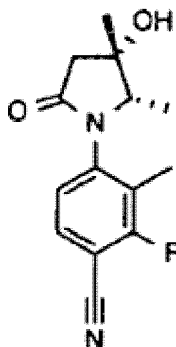
5 Utilizando 4-bromo-2-metoxibenzonitrilo (684 mg), (4S,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetilpirrolidin-2-ona (500 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (286 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (148 mg) y carbonato de cesio (1,55 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amorfo incoloro (rendimiento: 410 mg, 48%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,27(3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,52(3H, s), 1,97 (1H,s), 2,63 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 2,79 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 3,93 (3H, s), 4,08 (1H, q, $J=6,4\text{Hz}$), 6,82 (1H, dd, $J=8,5,1,9\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$).

LCMS(m/z):261($M+H$)*.

Ejemplo 65

10 2-fluoro-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2,3-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



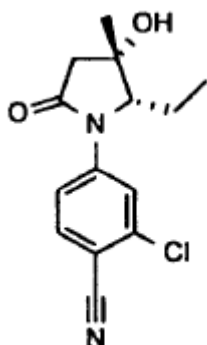
15 Utilizando 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (484 mg), (4S,5S)-4-hidroxi-4,5-dimetilpirrolidin-2-ona (350 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (200 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (103 mg) y carbonato de cesio (1,08 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 376 mg, 63%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,05 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$), 1,51 (3H, s), 1,81 (1H, s), 2,20(3H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 2,66-2,66(2H, m), 3,99 (1H, q, $J=6,6\text{Hz}$), 6,98 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,48 (1H, dd, $J=8,1, 7,0\text{Hz}$).

mp:138-141°C (acetato de etilo/hexano).

Ejemplo 66

20 2-cloro-4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-3-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



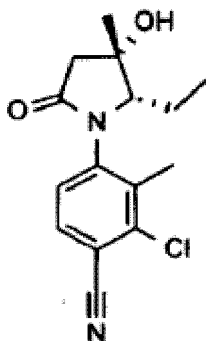
5 Utilizando 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (459 mg), (4S,5S)-5-etil-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-ona (350 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (180 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (93 mg) y carbonato de cesio (929 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 318 mg, 56%).

^1H -RMN (CD_3SOCD_3) δ : 0,86 (3H, dd, $J=7,6, 7,4\text{Hz}$), 1,38 (3H, s), 1,44-1,64 (1H, m), 1,66-1,84 (1H, m), 2,49 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 2,69 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 4,11 (1H, dd, $J=7,7, 3,4\text{Hz}$), 5,30 (1H, s), 7,65 (1H, dd, $J=8,7, 1,9\text{Hz}$), 7,97 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 8,00 (1H, d, $J=1,9\text{Hz}$).

mp: 144-146°C (acetato de etilo/hexano).

10 Ejemplo 67

2-cloro-4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-3-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



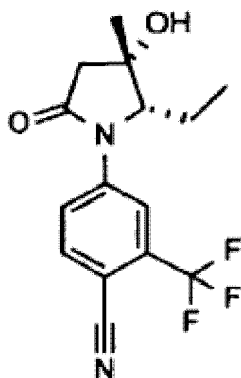
15 Utilizando 2-cloro-4-yodo-3-metilbenzonitrilo (565 mg), (4S,5S)-5-etil-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-ona (350 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (180 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (93 mg) y carbonato de cesio (929 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 132 mg, 22%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,87(3H, dd, $J=7,6\text{Hz}$), 1,31-1,51(1H, m), 1,59(3H, s), 1,63-1,84 (1H, m), 1,68 (1H, s), 2,32 (3H, s), 2,67 (2H, s), 3,77 (1H, s), 7,12 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$), 7,57 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$).

mp: 156-158°C (acetato de etilo/hexano).

20 Ejemplo 68

4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-3-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



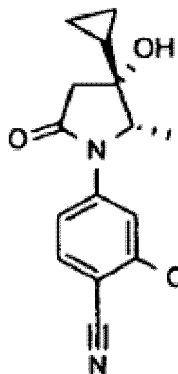
Utilizando 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (605 mg), (4S,5S)-5-etil-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-ona (350 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (180 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (93 mg) y carbonato de cesio (929 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco (rendimiento: 422 mg, 66%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,00 (3H, dd, $J=7,6$, 7,4Hz), 1,59 (3H, s), 1,71 (1H, dddd, $J=14,7$, 7,6, 7,4, 3,2Hz), 1,78 (1H, s), 1,91 (1H, dddd, $J=15,0$, 14,7, 7,6, 7,4Hz), 2,63 (1H, d, $J=17,2$ Hz), 2,89 (1H, d, $J=17,2$ Hz), 3,96 (1H, dd, $J=7,7$, 3,4Hz), 7,75-7,91 (2H, m), 7,99 (1H, s):

mp: 137-139°C (acetato de etilo/hexano).

10 Ejemplo 69

2-cloro-4-[(2S,3R)-3-ciclopropil-3-hidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



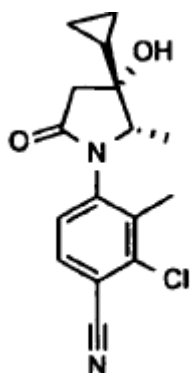
Utilizando 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (424 mg), (4R,5S)-4-ciclopropil-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona (350 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (166 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (86 mg) y carbonato de cesio (902 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco (rendimiento: 58 mg, 11%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,29-0,53 (4H, m), 0,97-1,20 (1H, m), 1,12 (3H, d, $J=6,2$ Hz), 2,37-2,65 (2H, m), 4,33 (1H, q, $J=6,2$ Hz), 4,97 (1H, s), 7,61 (1H, dd, $J=8,7$, 1,7Hz), 7,90 (1H, d, $J=1,7$ Hz), 7,97 (1H, d, $J=8,7$ Hz).

mp: 93-100°C (acetato de etilo/hexano).

20 Ejemplo 70

2-cloro-4-[(2S,3R)-3-ciclopropil-3-hidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



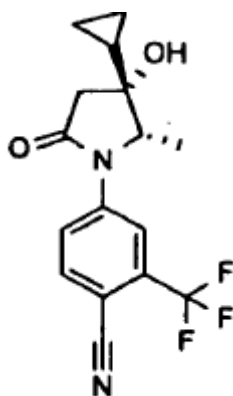
5 Utilizando 2-cloro-4-yodo-3-metilbenzonitrilo (522 mg), (4R,5S)-4-ciclopropil-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona (350 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (166 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (86 mg) y carbonato de cesio (902 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco (rendimiento: 308 mg, 54%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,36-0,53 (2H, m), 0,53-0,66 (2H, m), 0,97-1,21 (1H, m), 1,08 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,69 (1H, brs), 2,33 (3H, s), 2,38 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 2,53 (1H, d, $J=17,0\text{Hz}$), 4,13 (1H, brs), 7,06-7,19 (1H, m), 7,57 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$).

mp: 231-236°C (acetato de etilo/hexano).

Ejemplo 71

10 4-[(2S,3R)-3-ciclopropil-3-hidroxi-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo



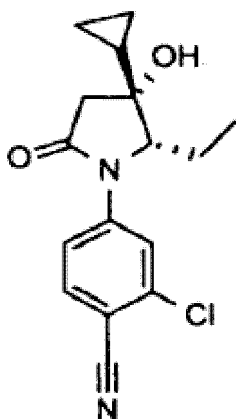
15 Utilizando 4-yodo-2-(trifluorometil)benzonitrilo (558 mg), (4R,5S)-4-ciclopropil-4-hidroxi-5-metilpirrolidin-2-ona (350 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (166 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (86 mg) y carbonato de cesio (902 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como un polvo amarillo (rendimiento: 123 mg, 20%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,38-0,69 (4H, m), 1,09-1,25 (1H, m), 1,32 (3H, d, $J=6,4\text{Hz}$), 1,70 (1H, s), 2,53 (1H, d, $J=17,2\text{Hz}$), 2,62 (1H, d, $J=17,2\text{Hz}$), 4,26 (1H, q, $J=6,4\text{Hz}$), 7,78 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,85 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,92 (1H, s).

mp: 84-90°C.

Ejemplo 72

20 2-cloro-4-[(2S,3R)-3-ciclopropil-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



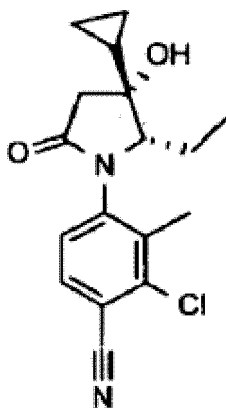
5 Utilizando 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (389 mg), (4R,5S)-4-ciclopropil-5-etil-4-hidroxipirrolidin-2-ona (350 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (153 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (79 mg) y carbonato de cesio (786 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como cristales amarillos pálido (rendimiento: 104 mg, 20%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,38-0,53 (2H, m), 0,53-0,69 (2H, m), 0,99 (3H, dd, $J=7,5,7,4\text{Hz}$), 1,12-1,33 (1H, m), 1,62-1,78 (1H, m), 1,65 (1H, s), 1,80-2,01 (1H, m), 2,50 (1H, d, $J=17,2\text{Hz}$), 2,74 (1H, d, $J=17,2\text{Hz}$), 4,00 (1H, dd, $J=7,6,3,1\text{Hz}$), 7,54 (1H, dd, $J=8,7,2,1\text{Hz}$), 7,66 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,81 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$).

mp: 128-132°C (acetato de etilo/n-heptano).

10 Ejemplo 73

2-cloro-4-[(2S,3R)-3-ciclopropil-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-3-metilbenzonitrilo



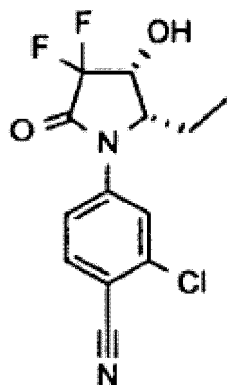
15 Utilizando 2-cloro-4-yodo-3-metilbenzonitrilo (478 mg), (4R,5S)-4-ciclopropil-5-etil-4-hidroxipirrolidin-2-ona (350 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (153 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (79 mg) y carbonato de cesio (786 mg), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (rendimiento: 78 mg, 14%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,39-0,53 (4H, m), 0,76 (3H, dd, $J=6,8,6,6\text{Hz}$), 1,08-1,27 (2H, m), 1,60-1,75 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,29 (1H, d, $J=6,2\text{Hz}$), 2,49-2,62 (1H, m), 4,05 (1H, brs), 4,95 (1H, brs), 7,45-7,49 (1H, m), 7,90 (1H, d, $J=8,3\text{Hz}$).

mp: 177-179°C (acetato de etilo/n-heptano).

20 Ejemplo 74

2-cloro-4-[(4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



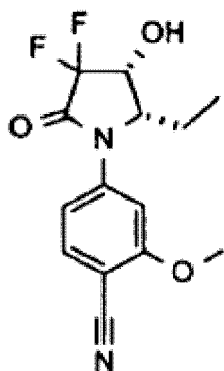
- 5 Utilizando 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (2,28 g), (4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-2-ona (2,00 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (954 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (554 mg) y carbonato de cesio (4,84 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como cristales amarillos pálido (rendimiento: 153 mg, 10%).

^1H -RMN (CD_3SOCD_3) δ : 0,83 (3H, dd, $J=7,4,7,4\text{Hz}$), 1,30-1,79(2H, m), 4,45-4,78(2H, m), 6,54(1H, d, $J=4,2\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 8,06 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$).

mp: 137-140°C (acetato de etilo/hexano).

Ejemplo 75

- 10 4-[(4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo



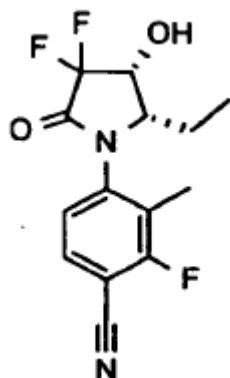
- 15 Utilizando 4-bromo-2-metoxibenzonitrilo (2,14 g), (4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-2-ona (2,00 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (954 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (554 mg) y carbonato de cesio (4,84 g), y de la misma manera que en el Ejemplo 62, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco (rendimiento: 895 mg, 30%).

^1H -RMN (CD_3SOCD_3) δ : 0,83 (3H, dd, $J=7,3\text{Hz}$), 1,35-1,79 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,45-4,74 (2H, m), 6,53 (1H, s), 7,26 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,47 (1H, s), 7,82 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$).

mp: 161-164°C (acetato de etilo/hexano).

Ejemplo 76

- 20 4-[(4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo



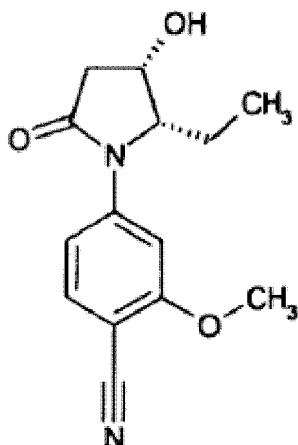
Una solución de [(1S)-1-formilpropil]carbamato de bencilo (3,00 g) y bromodifluoroacetato de etilo (4,21 g) en acetonitrilo (110 ml) se enfrió con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y se añadió cloruro de tris(trifenilfosfonio)rodio (I) (126 mg). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió solución de 1,0 mol/l-dietilzinc/hexano (20,3 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=0 → 30%). El aceite obtenido se disolvió en metanol (10 ml), y la solución se enfrió con hielo. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (7,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de la reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo obtenido. La capa acuosa se separó, se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en metanol (10 ml), y se añadieron solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/l (4,37 ml) y carbono de paladio al 10% (que contenía 50% de agua, 146 mg). La solución de la reacción se agitó durante 20 horas bajo una atmósfera de hidrógeno, y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en sulfóxido de dimetilo (10 ml). Se añadieron 2,4-difluoro-3-metilbenzonitrilo (982 mg) y diisopropiletilamina (2,47 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 12 horas. La solución de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/l (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida, se añadió ácido acético (5 ml) al residuo, y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La solución de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano=20 → 50%, gel de sílice básico eluyente: acetato de etilo/hexano=60 → 100%), y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/éter dietílico/hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 91 mg, 2%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0,79 (3H, dd, J=7,2, 7,0Hz), 1,17-1,39 (1H, m), 1,46-1,69 (1H, m), 2,08 (3H, s), 4,26 (1H, brs), 4,57-4,70 (1H, m), 6,57 (1H, brs), 7,47 (1H, brd, J=7,6Hz), 7,91 (1H, dd, J=7,6Hz)

mp: 176-180°C (acetato de etilo/éter dietílico/hexano).

Ejemplo 77

4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1'-il]-2-metoxibenzonitrilo



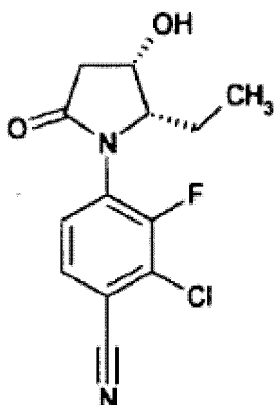
Una solución de (4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililo)-5-etilpirrolidin-2-ona (340 mg), 4-yodo-2-metoxibenzonitrilo (434 mg), carbonato de cesio (683 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (64,0 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (121 mg) en dioxano (10 ml) se agitó a 80°C durante 6,5 horas bajo una atmósfera de argón. Después de dejar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano-acetato de etilo=99:1 → 1:1). El residuo obtenido se disolvió en etanol (10 ml) tetrahydrofurano (10 ml), se añadió ácido clorhídrico 6 mol/l (4,66 ml), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio bajo enfriamiento con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo=9:1 → 1:9), y se recristalizó a partir de tetrahydrofurano-hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 115 mg, 32%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,01 (3H, t, J=7,5Hz), 1,68-1,82 (3H, m), 2,62-2,70 (1H, m), 2,81-2,90 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,08-4,17 (1H, m), 4,62-4,72 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J=8,3, 1,9Hz), 7,31 (1H, d, J=1,7Hz), 7,55 (1H, d, J=8,3Hz).

mp: 158-160°C.

Ejemplo 78

2-cloro-4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorobenzonitrilo



Una solución de (4S,5S)-4-(terc-butildimetilsililo)-5-etilpirrolidin-2-ona (300 mg), 2-cloro-3-fluoro-4-yodobenzonitrilo (416 mg), carbonato de cesio (602 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (56,4 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-diretilxanteno (107 mg) en dioxano (10 ml) se agitó a 80°C durante toda la noche bajo una atmósfera de argón. Después de dejar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano → hexano-acetato de etilo=2:1). El residuo obtenido se disolvió en etanol (10 ml)-tetrahydrofurano (10 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,06 ml), y la mezcla se agitó durante toda la

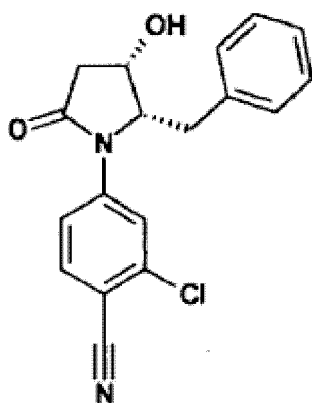
noche a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato hidrógeno de sodio bajo enfriamiento con hielo, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano → acetato de etilo), y se recristalizó a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 86 mg, 25%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,99 (3H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 1,40-1,74 (3H,m), 2,61 (1H, dd, $J=17,6$, $1,5\text{Hz}$), 2,86 (1H, dd, $J=17,4$, $5,7\text{Hz}$), 4,06-4,16 (1H, m), 4,59-4,68 (1H, m), 7,38-7,45 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m).

mp:142-144°C.

Ejemplo 79

10 rac-4-[(2S,3S)-2-bencil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-2-clorobenzonitrilo



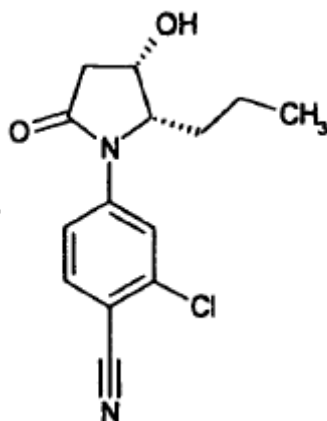
A una mezcla de 4- (2-bencil-3-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-clorobenzonitrilo (400 mg) y ácido acético (0,60 ml) en acetonitrilo (20 ml) se añadió borohidruro de sodio (86 mg) a 0°C en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano:acetato de etilo=4:1 → acetato de etilo), y se recristalizó a partir de tetrahidrofurano-hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 310 mg, 77%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,38 (1H, dd, $J=16,8$, $5,7\text{Hz}$), 2,65 (1H, dd, $J=16,8$, $6,8\text{Hz}$), 2,82 (1H, dd, $J=13,6$, $5,3\text{Hz}$), 3,01 (1H, dd, $J=13,6$, $7,7\text{Hz}$), 4,34 (1H, br.s.), 4,65-4,74 (1H, m), 5,61 (1H, d, $J=2,6\text{Hz}$), 7,09-7,24 (5H, m), 7,58 (1H, dd, $J=8,7$, $2,1\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J=2,1\text{Hz}$), 7,89 (1H, d, $J=8,7\text{Hz}$).

mp:168-169°C.

Ejemplo 80

2-cloro-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-5-oxo-2-propilpirrolidin-1-il]benzonitrilo



A una mezcla de 2-cloro-4-(3-hidroxi-5-oxo-2-propil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)benzonitrilo (800 mg) y ácido acético

(1,82 ml) en acetonitrilo (25 ml) se añadió borohidruro de sodio (273 mg) a 0°C en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron agua y solución salina saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano:acetato de etilo=4:1 → acetato de etilo), y se

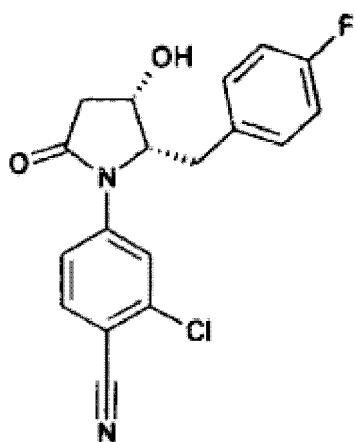
5 recristalizó a partir de tetrahidrofurano-hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 578 mg, 72%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, t, J=7,2Hz), 1,28-1,81 (4H,m), 1,90 (1H, d, J=4,9Hz), 2,61-2,88 (2H, m), 4,14-4,24 (1H, m), 4,59-4,69 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J=8,5,2,1Hz), 7,64 (1H, d, J=1,9Hz), 7,68 (1H, d, J=8,5Hz).

10 mp:143-146°C.

Ejemplo 81

rac-2-cloro-4-[(2S,3S)-2-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



A una mezcla de 2-cloro-4-[2-(4-fluorobencil)-3-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]benzonitrilo (1,00 g) y ácido acético (1,84 ml) en acetonitrilo (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (276 mg) a 0°C en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron agua y solución salina saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano:acetato de etilo=4:1 → acetato de etilo), y se

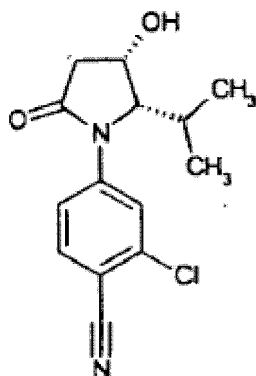
15 recristalizó a partir de tetrahidrofurano-hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 717 mg, 71%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,89 (1H, d, J=4,3Hz), 2,47-2,58 (1H, m), 2,70-2,82 (1H, m), 2,93-3,12 (2H, m), 4,44-4,58 (2H, m), 6,94-7,04 (2H, m), 7,13-7,23 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J=8,7, 1,9Hz), 7,65-7,71 (2H, m).

mp:154-156°C.

25 Ejemplo 82

2-cloro-4-[(2S,3S)-3-hidroxi-2-(1-metiletil)-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



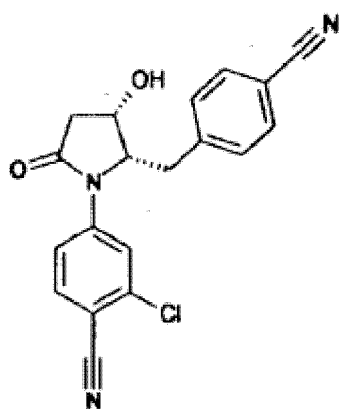
A una mezcla de 2-cloro-4-[3-hidroxi-2-(1-metiletil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]benzonitrilo (300 mg) y ácido acético (0,68 ml) en acetonitrilo (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (103 mg) a 0°C en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano:acetato de etilo=4:1 → acetato de etilo), y se recrystalizó a partir de hexano-acetato de etilo para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 76 mg, 25%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,93 (3H, d, J=7,2Hz), 1,08 (3H, d, J=7,2Hz), 1,90 (1H, d, J=4,9Hz), 2,19-2,38 (1H, m), 2,65-2,89 (2H, m), 4,22-4,28 (1H, m), 4,79-4,90 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J=8,5,2,1Hz), 7,67 (1H, d, J=8,5Hz), 7,70 (1H, d, J=1,9Hz).

mp:100-102°C.

Ejemplo 83

rac-2-cloro-4-[(2S,3S)-2-(4-cianobencil)-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



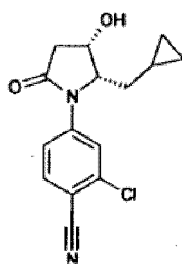
A una mezcla de 2-cloro-4-[2-(4-cianobencil)-3-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]benzonitrilo (300 mg) y ácido acético (0,54 ml) en acetonitrilo (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (81 mg) a 0°C en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano:acetato de etilo=4:1 → acetato de etilo), y se recrystalizó a partir de tetrahidrofurano-hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 162 mg, 54%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,97 (1H, d, J=4,5Hz), 2,52 (1H, dd, J=17,3, 4,2Hz), 2,72-2,85 (1H, m), 3,01-3,24 (2H, m), 4,47-4,58 (2H, m), 7,37 (2H, d, J=8,5Hz), 7,48 (1H, dd, J=8,6, 2,2Hz), 7,60 (2H, d, J=8,5Hz), 7,67 (1H, d, J=1,9Hz), 7,70 (1H, d, J=8,5Hz).

mp:176-178°C.

Ejemplo 84

2-cloro-4-[(2S,3S)-2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo



A una mezcla de 2-cloro-4-[2-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il]benzonitrilo (400 mg) y ácido acético (0,87 ml) en acetonitrilo (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (131 mg) a 0°C en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de

silíce básica (eluente: hexano:acetato de etilo=4:1 → acetato de etilo), y se recrystalizó a partir de tetrahidrofurano-hexano para dar el compuesto del título como cristales incoloros (rendimiento: 310 mg, 77%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,06-0,16 (2H, m), 0,46-0,56 (2H, m), 0,66-0,79 (1H, m), 1,41-1,52 (1H, m), 1,74-1,87 (1H, m), 1,96 (1H, d, J=4,7Hz), 2,68-2,91 (2H, m), 4,31-4,39 (1H, m), 4,71-4,80 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J=8,7,2,1Hz), 7,63-7,69 (2H, m).

mp:137-139°C.

Ejemplo Experimental 1 ensayo inhibidor de unión a AR

A una solución que contenía un receptor de andrógenos del tipo salvaje (AR) se añadieron mibolerona radioetiquetada (3 nM) y un compuesto (100 nM), y la mezcla se incubó a 4°C durante 3 horas. B (Unido)/F

(Libre) se separaron por el procedimiento de dextrano/carbón. El recuento de etiqueta B se midió, y se calculó el índice de inhibición del compuesto. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo de Compuesto N°	Índice de inhibición (%) en 100 nM
8	90
17	90
40	90
41	96
55	99
59	94
74	97
75	95

Ejemplo Experimental 2 evaluación del compuesto en el sistema de ensayo informante utilizando célula Cos-7

Cos-7 (5.000.000 células) se sembraron en un frasco de 150 cm², y se cultivaron en un medio de cultivo (medio DMEM que contenía carbón de dextrano al 10% (DCC)-Suero Fetal Bovino (FBS), glutamina 2 mM) durante 24 horas. El ADN vector que contenía el gen AR, y el ADN vector que contenía el gen luciferasa unido corriente abajo de un promotor que responde a andrógenos obtenidos de MMTV (Virus de Tumor Mamario de Ratón) se co-transfectaron mediante un procedimiento de liposomas. Después de cultivar durante 4 horas, las células se cosecharon, y 10.000 células se colocan en una placa de 96 pocillos y se cultivaron durante 2 horas. Se añadió 5α-dihidrotestosterona (1 μM) o un compuesto (100 nM), y las células además se cultivaron durante 24 horas, después de lo que se midió la actividad de luciferasa. El índice de inducción por el compuesto se calculó con la actividad de luciferasa inducida por la adición de 5α-dihidrotestosterona (1 μM) como 100. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo de Compuesto No.	Índice de inducción (%) en 100 nM
8	106
17	23
40	40
41	81
55	80
59	67
74	79
75	69

Ejemplo de formulación 1 Inyección que contiene el compuesto del Ejemplo 1

(1) compuesto of Ejemplo 1 5,0 mg

(2) cloruro de sodio 20,0 mg

(3) agua destilada cantidad para llegar al total de 2 ml

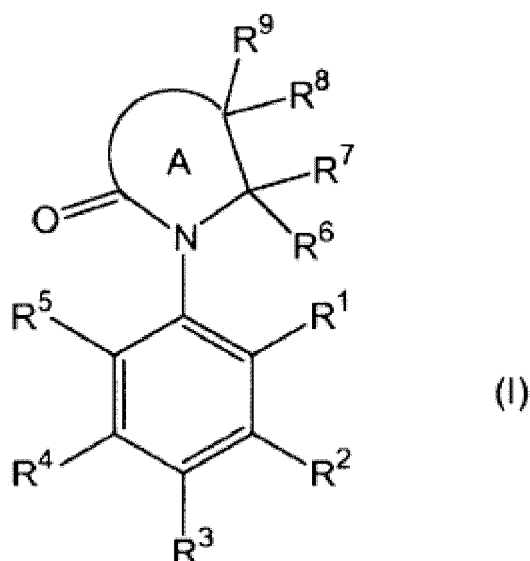
se disolvieron el compuesto (5,0 mg) del Ejemplo 1 y cloruro de sodio (20,0 mg) en agua destilada, y se añadió agua a la cantidad total de 2,0 ml. La solución se filtró, y se vertió en forma aséptica en una ampolla (2 ml). La ampolla se esterilizó y se selló herméticamente para dar una solución para inyección.

Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto de la presente invención tiene una acción superior como un modulador de los receptores de andrógenos (particularmente agonista), y es útil para la profilaxis o tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico en hombres, debilidad, caquexia y osteoporosis, para los que es efectiva la administración del modulador de los receptores de andrógenos (particularmente agonista).
- 10 Aunque la presente invención ha sido presentada o descrita haciendo referencia a realizaciones preferentes de la presente invención, sin embargo aquellos con experiencia común en la técnica entenderán que pueden realizarse diversas modificaciones a las formas y detalles sin apartarse del alcance de la invención según lo expuesto en las reivindicaciones adjuntas.

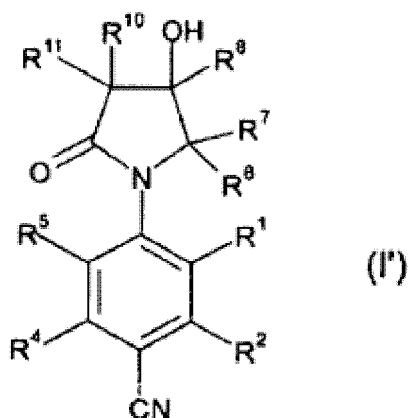
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;
- R^2 es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo alcoxi que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;
- 10 R^3 es un grupo ciano;
- R^4 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;
- R^5 es un átomo de hidrógeno;
- R^6 es un átomo de hidrógeno;
- R^7 es un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;
- 15 R^8 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo cicloalquilo C_{3-6} que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;
- R^9 es un grupo hidroxilo; y
- 20 Anillo A es un anillo de pirrolidina que opcionalmente tiene 1 o 2 sustituyentes seleccionados de 1) un átomo de halógeno, 2) un grupo alquilo que opcionalmente tiene un grupo hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, hidroximetilo y 1-hidroxil-1-metiletilo, 3) un grupo alquenilo seleccionado del grupo que consiste en vinilo, alilo y 2-metilprop-2-en-1-ilo y 4) un grupo aralquilo, o un anillo de pirrolidina que forma un enlace espiro con cicloalcano C_{3-6} , o una sal del mismo.
- 25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la fórmula (I) es la fórmula (I')



en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

- 5 R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno o un grupo alcoxi que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno;

R⁴ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R⁵ y R⁶ son cada uno un átomo de hidrógeno;

- 10 R⁷ es un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes;

- R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes o un grupo cicloalquilo C₃₋₆ que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes; y R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno es 1) un átomo de hidrógeno, 2) un átomo de halógeno, 3) un grupo alquilo que
15 opcionalmente tiene un grupo hidroxil seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, isobutilo y 1-hidroxil-1-metiletilo, 4) 2-metilprop-2-en-1-ilo o 5) un grupo aralquilo;

en este caso, R¹⁰ y R¹¹ pueden formar cicloalcano C₃₋₆ junto con el átomo de carbono adyacente.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6;

- 20 R² es un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno o un grupo alcoxi que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más átomos de halógeno;

- R⁷ es un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes seleccionado/s de un grupo hidroxil, un grupo alcoxi inferior y un grupo cicloalquilo C₃₋₆, o un grupo aralquilo que
25 opcionalmente tiene uno o más sustituyentes seleccionado/s de un átomo de halógeno y un grupo ciano;

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene un número de carbonos de 1 a 6 o un grupo cicloalquilo C₃₋₆; y

- R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno es 1) un átomo de hidrógeno, 2) un átomo de halógeno, 3) un grupo alquilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo y isobutilo, 4) 2-metilprop-2-en-1-ilo, 5) un grupo aralquilo,
30 o 6) 1-hidroxil-1-metiletilo (en este caso, R¹⁰ y R¹¹ opcionalmente forman ciclopropano junto con el átomo de carbono adyacente).

4. 4-((2S,3S)-2-etil-3-hidroxil-5-oxopirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo, o una sal del mismo.

5. 2-cloro-4-[(4S,5S)-4-hidroxil-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo, o una sal del mismo.

6. 4-[(4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxil-2-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo, o una sal del mismo.

- 35 7. 2-Cloro-4-[(2S,3S,4S)-2-etil-3-hidroxil-4-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo, o una sal del mismo.

8. 2-Cloro-4-[(4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo, o una sal del mismo.

9. 4- [(2S, 3S)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il] -2-(trifluorometil)benzonitrilo.
10. 2-cloro-4-[(4S,5S)-4-hidroxi-5-metil-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo.
11. 4-[(4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-2-metoxibenzonitrilo.
12. 2-cloro-4-[(2S,3S,4S)-2-etil-3-hidroxi-4-metil-5-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo.
- 5 13. 2-cloro-4-[(4R,5S)-5-etil-3,3-difluoro-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]benzonitrilo.
14. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto de la reivindicación 1.
15. El agente farmacéutico de la reivindicación 14, que es un modulador de los receptores de andrógenos.
16. El agente farmacéutico de la reivindicación 14, que es un agonista de los receptores de andrógenos.
17. El agente farmacéutico de la reivindicación 14, que es un modulador de los receptores de andrógenos selectivos de tejido.
- 10 18. El agente farmacéutico de la reivindicación 14, que es un agente para la profilaxis o tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico en hombres, debilidad, caquexia u osteoporosis.
19. El agente farmacéutico de la reivindicación 14, que es un supresor de debilidad, un mejorador de la fuerza muscular, un agente de incremento muscular, un supresor de caquexia, un supresor de la reducción del peso corporal, un agente para la profilaxis o tratamiento de hipertrofia de próstata, amiotrofia o pérdida muscular provocada por una enfermedad o un agente para reducir el peso de la próstata.
- 15 20. Uso del compuesto de la reivindicación 1 para la producción de un agente para la profilaxis o tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico en hombres, debilidad, caquexia u osteoporosis.