# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

# PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-26475

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE PIRROLIDIN-2-ONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE ANDROGENO

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

**DOMICILIO** OSAKA, JAPON

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

07-03-2011

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

# PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-026475- -00000-0000
Fecha: 2010-03-05 16:08:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 494

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

**1 SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

**2 SOLICITANTE (71)**

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 5410045,
Japón

Domicilio: Osaka,
Japón

**IDENTIFICACIÓN**
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

**3 REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

**IDENTIFICACIÓN**
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

**4 INVENTOR (ES) (72)**

1. **Atsushi HASUOKA**
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPAANY LIMITED,
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686,
Japón

**5 PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/064500 Fecha: 06 de agosto de 2008
Publicación Internacional No. WO 2009/020234 A3 Fecha: 12 de febrero de 2009

**6 Título (54)**

**DERIVADOS DE PIRROLIDIN-2-ONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENO**

**7 Clasificación Internacional (51)** C07D 207/273 A61K 31/4015
A61P 5/00, 15/12, 19/10

**8 Prioridad** SI ☒ NO ☐

| (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|
| JP | 07 de agosto de 2007 | 2007-205966 |
| JP | 19 de noviembre de 2007 | 2007-299658 |

**9**

**Comprobante de pago No.:** 10-14,428 **Fecha:** 22 de febrero de 2010
**Comprobante de pago No.:** 10-2,746 **Fecha:** 12 de enero de 2010
**Comprobante de pago No.:** 10-12,228 **Fecha:** 15 de febrero de 2010
**Comprobante de pago No.:** 10-12,328 **Fecha:** 15 de febrero de 2010

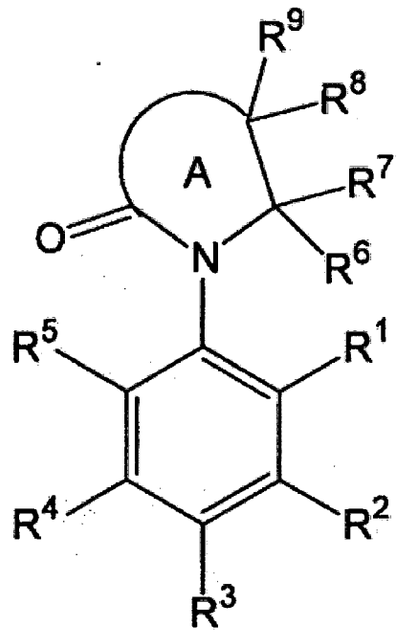
10

## Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- [x] Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $364.000.oo.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

## FIGURA CARACTERÍSTICA




(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

**NOMBRE**: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

**FIRMA :**

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

## DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/020234 A3

   Descripción:

   Páginas 216 en el idioma original

   Páginas 233 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 24

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

# NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

179

**Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.**

**Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.**

## REPRESENTACION Y PODER

## REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14656
08085

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso_administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso_administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72...35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above...named attorneys_at_law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation and registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits or contentious_administrative actions and suits instituted by me (us) or against me (us) and relating to the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
02 MAR 2010
EDGARDO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
02 MAR. 2010
ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

7

REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
02 MAR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

8

# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. DEC. 17. 200

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 04149

9. Seal/stamp:

10. Signature:

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
02 MAR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

**Tsutomu HIGUCHI**

For the Minister for Foreign Affairs

9

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年 第　334　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　16　年　12　月　14　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　**藤田清臣**　役場において

大阪法務局所属

公証人　藤田清臣

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
02 MAR. 2010
NOTARIA

10

# THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06)6944-6248 TEL : (06)6944-~~6412~~ 6411
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
02 MAR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

A №009149

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
02-MAR. 2010
AMPARO QUINTERO ARIAS
NOTARIA

**DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR**

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US$23.oo

**RAFAEL RICARDO OROZCO**
**Segundo Secretario**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

0857449

ESTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

総第 3603 号

# 証　　明

大阪法務局所属公証人　藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成 16 年 12 月 17 日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
02 MAR. 2010
QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

---

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

*Firma Ilegible*

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

---

REGISTRO NÚMERO **334** / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
02 MAR. 2010
ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Expedido hoy 14 de diciembre de 2

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

*Firma ilegible*

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

---

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

---

# APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**

   Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
02 MAR. 2010
ALVARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

*Firma Ilegible*

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

---

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

---

Legalización de la firma anterior con el **No. 085749** expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

---

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

BOGOTA D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA

02 MAR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Lesmes

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

CODEX JURIS CIVILIS

REPUBLICA DE COLOMBIA
Notario Sexto
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Lesmes

COMPARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

02 MAR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

15

**Certificado**

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES · JAPÓN ·

*Firma Ilegible*

*Tsutomu HIGUCHI*

**Por el Ministro de Relaciones Exteriores**

---

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-~~5412~~ 6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
02 MAR. 2010
ARMANDO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE:

Diego Fernando

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA:

08 FEB 2005

CODEX JURIS CIVILIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

31339

CERTIFICA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

02 MAR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

## CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1.

domiciliado(s) en

de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

## ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Atsushi HASUOKA

of

c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

PYRROLIDIN-2-ONE DERIVATIVES AS ANDROGEN RECEPTOR MODULATOR

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

____ day of _____ 20 ___

en/in _____

Firma/Signature

1. Atsushi Hasuoka Atsushi HASUOKA

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-374

# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. JAN. 22. 2010

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 0364

9. Seal/stamp:

10. Signature:

**Naomi ASANO**

For the Minister for Foreign Affairs

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成２２年 第　36　号

嘱託人　蓮岡　淳　は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　２２　年　１　月　２１　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号

公証人　見　満　正　治　役場において

大阪法務局所属

公証人　見満正治

18

REGISTER NUMBER 36 / 2010

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same are the true signature of Mr. Atsushi HASUOKA.

Dated this 21st day of January, 2010

10-8, Edobori 1-chome,

Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu KEMMA

Notary attached

to The Osaka Legal Affairs Bureau

Masaharu Kemma
OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
10-8, EDOBORI 1-CHOME
NISHI-KU, OSAKA, JAPAN

第　275　号

# 証　明

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成　年　月　日
平成22年1月22日
大阪法務局長　白　石　研

Registration *No.*

## CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date JAN. 22. 2010

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.23/10a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

---

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual 1. Atsushi HASOUKA, domiciliado en c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686, Japón, declara bajo juramento ser único y verdadero inventor de "DERIVADOS DE PIRROLIDIN-2-ONA COMO MODULADOR DE RECEPTOR DE ANDRÓGENO" y declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad **Takeda Pharmaceutical Company Limited** constituida y existente de conformidad con las leyes del Japón, domiciliada en 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón, todos los derechos inherentes a dicha invención y que dicha Compañía queda facultada para solicitar a su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

*1.* *Firma Ilegible* Atsushi HASUOKA

---

REGISTRO NÚMERO 36 / 2009

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica del señor Atsushi HASUOKA.

Fechado hoy 21 de enero de 2010

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japón

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

*Firma ilegible*

Masaharu KEMMA
NOTARIO adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello Notarial

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial adjunto ha sido suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: ENE.22.2010

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

---

# APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por Masaharu KEMMA

3. actuando en calidad de Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

4. lleva el sello/estampilla de Masaharu KEMMA, Notario Público

**Certificado**

5. en **Osaka** 6. ENE. 22 2010

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 0364**

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES • JAPÓN •

*Firma Ilegible*

Naomi ASANO

**Por el Ministro de Relaciones Exteriores**

---

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-166016\WPCL002H\COLO 14656-841-056-8

Diego F. Vargas Z.

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLES – INGLE2 - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

MINISTERIO DE JUSTICIA

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
12 February 2009 (12.02.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/020234 A3

(51) International Patent Classification:
*C07D 207/273* (2006.01) *A61P 5/00* (2006.01)
*C07D 209/54* (2006.01) *A61P 15/12* (2006.01)
*A61K 31/4015* (2006.01) *A61P 19/10* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/JP2008/064500

(22) International Filing Date: 6 August 2008 (06.08.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2007-205966 7 August 2007 (07.08.2007) JP
2007-299658 19 November 2007 (19.11.2007) JP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant *(for US only)*: **HASUOKA, Atsushi** [JP/JP]; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 10, Wadai, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3004293 (JP).

(74) Agent: **TAKASHIMA, Hajime**; Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

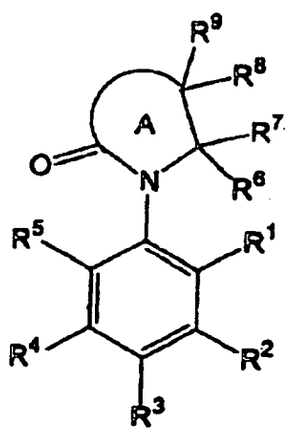
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
16 April 2009

(54) Title: PYRROLIDIN-2 -ONE DERIVATIVES AS ANDROGEN RECEPTOR MODULATOR




(I)

(57) Abstract: A compound represented by the formula (I) according to claim 1 or a salt thereof has a superior androgen receptor modulating action.

WO 2009/020234 A3

# DESCRIPTION

# CYCLIC AMINE COMPOUNDS

## Technical Field

The present invention relates to a cyclic amine compound useful as an androgen receptor modulator and the like.

## Background of the Invention

Androgen is synthesized in the testis and adrenal cortex, bound to an androgen receptor in a target organ, and shows various physiological activities. Chemically, any natural androgen belongs to C19 steroid. The major androgen among them is testosterone mainly synthesized in the testis, uptaken in a target cell and shows strong physiological activity. In female, adrenal cortex is a major androgen supply source.

Androgen is involved in the growth and function maintenance of genital organ (prostate, vesicular gland, epididymis, vas deferens etc.), sex differentiation in the embryonic stage, spermatozoon formation, expression of secondary sexual characteristics (induction of masculinization, for example, muscle-skeleton, voice, fat distribution etc., and the like), promotion of protein elaboration in muscle and the like, bone metabolism and the like. Therefore, shortage of androgen due to testis dysfunction, castration and the like results in insufficient actions mentioned above, thus leading to various diseases and degraded QOL (quality of life). To deal with the situation, an androgen replacement therapy is generally employed. Besides testosterone, synthetic androgen showing different balance of androgenic action has been studied and put to practical use in clinical situations.

On the other hand, when androgen is involved in the progression of pathology, an androgen deprivation therapy is employed. For example, in androgen dependent prostate cancer, castration and administration of GnRH agonist decrease testosterone and increase a treatment effect.

For androgen replacement therapy, testosterone and synthetic androgen are generally used. However, they have a

steroid skeleton, which places much burden on the liver or shows other steroid hormone action. Therefore, an androgen receptor modulator (particularly agonist) having a non-steroidal skeleton is considered to be useful for the improvement of pathology caused by insufficient androgen action (hypogonadism, male climacteric disorder and the like) and pathology expected to show improvement by the action of androgen (osteoporosis and the like).

It is known that a naphthalene derivative having a pyrrolidine ring has a superior androgen receptor modulator action (WO 2004/16576). However, this reference does not disclose a pyrrolidinobenzene derivative having a substituent at the 3-position of pyrrolidine ring.

While a benzene derivative having a pyrrolidine ring, which shows an anti-androgen action (JP 2002-88073 A and WO 2005/090282), and a benzene derivative having a pyrrolidine ring, which is used for osteoporosis and the like (WO 2005/108351) are known, a compound having a substituent at the 3-position of a pyrrolidine ring is not disclosed.

## Disclosure of the Invention

### Problems to be Solved by the Invention

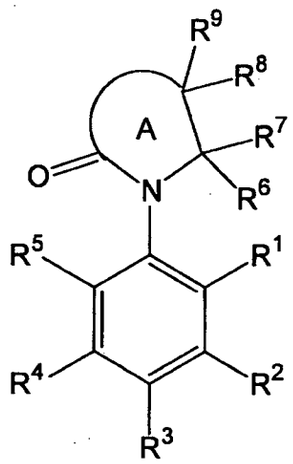
The present invention aims to provide a compound having a more superior androgen receptor modulating action.

### Means of Solving the Problems

The present inventors have conducted intensive studies in view of the aforementioned problems and found that a cyclic aminobenzene compound represented by the formula (I) unexpectedly has a superior androgen receptor modulating action, which resulted in the completion of the present invention.

Accordingly, the present invention relates to

[1] a compound represented by the formula (I)



(I)

wherein

$R^1$ is a hydrogen atom, a halogen atom, a group via a carbon atom, a group via a nitrogen atom, a group via an oxygen atom or a group via a sulfur atom;

$R^2$ is a hydrogen atom, a halogen atom, a group via a carbon atom, a group via a nitrogen atom, a group via an oxygen atom or a group via a sulfur atom;

$R^3$ is an electron-withdrawing group;

$R^4$ is a hydrogen atom, a halogen atom, a group via a carbon atom, a group via a nitrogen atom, a group via an oxygen atom or a group via a sulfur atom;

$R^5$ is a hydrogen atom, a halogen atom, a group via a carbon atom, a group via a nitrogen atom, a group via an oxygen atom or a group via a sulfur atom;

$R^6$ is a hydrogen atom, a halogen atom, a group via a carbon atom, a group via a nitrogen atom, a group via an oxygen atom or a group via a sulfur atom;

$R^7$ is an alkyl group optionally having substituent(s) or an aralkyl group optionally having substituent(s);

$R^8$ is a hydrogen atom, an alkyl group optionally having substituent(s), an alkenyl group optionally having substituent(s) or a cycloalkyl group optionally having substituent(s);

$R^9$ is a group via an oxygen atom; and

Ring A is a 5- or 6-membered ring optionally further having substituent(s) (in this case, Ring A may be a 5- or 6-membered ring forming a spiro bond with $C_{3-6}$ cycloalkane), or a salt thereof;

[2] the compound of the above-mentioned [1], wherein Ring A is a pyrrolidine ring optionally further having substituent(s) or a piperidine ring optionally further having substituent(s) (the pyrrolidine ring and piperidine ring optionally form a spiro bond with $C_{3-6}$ cycloalkane);

[3] the compound of the above-mentioned [1], wherein

$R^1$ is a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group optionally having substituent(s);

$R^2$ is a halogen atom, a lower alkyl group optionally having substituent(s) or a lower alkoxy group optionally having substituent(s);

$R^3$ is a cyano group;

$R^4$ is a hydrogen atom or a halogen atom;

$R^5$ is a hydrogen atom;

$R^6$ is a hydrogen atom;

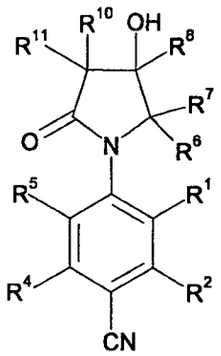
$R^7$ is a lower alkyl group optionally having substituent(s) or an aralkyl group optionally having substituent(s);

$R^8$ is a hydrogen atom, a lower alkyl group optionally having substituent(s) or a $C_{3-6}$ cycloalkyl group optionally having substituent(s);

$R^9$ is a hydroxy group; and

Ring A is a 5-membered ring (pyrrolidine ring) which optionally has 1 or 2 substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group optionally having a hydroxy group, a lower alkenyl group and an aralkyl group, or a 5-membered ring (pyrrolidine ring) forming a spiro bond with $C_{3-6}$ cycloalkane;

[4] the compound of the above-mentioned [1], wherein the formula (I) is the formula (I')



(I')

wherein

$R^1$ is a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group optionally having substituent(s);

$R^2$ is a halogen atom, a lower alkyl group optionally having halogen atom(s) or a lower alkoxy group optionally having halogen atom(s);

$R^4$ is a hydrogen atom or a halogen atom;

$R^5$ and $R^6$ are each a hydrogen atom;

$R^7$ is a lower alkyl group optionally having substituent(s) or an aralkyl group optionally having substituent(s);

$R^8$ is a hydrogen atom, a lower alkyl group optionally having substituent(s) or a $C_{3-6}$ cycloalkyl group optionally having substituent(s); and

$R^{10}$ and $R^{11}$ are the same or different and each is a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group optionally having a hydroxy group, a lower alkenyl group or an aralkyl group;
in this case, $R^{10}$ and $R^{11}$ may form $C_{3-6}$ cycloalkane together with the adjacent carbon atom;

[5] the compound of the above-mentioned [4], wherein $R^1$ is a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group;
$R^2$ is a halogen atom, a lower alkyl group optionally having halogen atom(s) or a lower alkoxy group optionally having halogen atom(s);

$R^7$ is a lower alkyl group optionally having substituent(s) selected from a hydroxy group, a lower alkoxy group and a $C_{3-6}$ cycloalkyl group, or an aralkyl group optionally having substituent(s) selected from a halogen atom and a cyano group;

$R^8$ is a hydrogen atom, a lower alkyl group or a $C_{3-6}$ cycloalkyl group; and

$R^{10}$ and $R^{11}$ are the same or different and each is a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower alkenyl group, an aralkyl group, or a lower alkyl group substituted by a hydroxyl group (in this case, $R^{10}$ and $R^{11}$ optionally form cyclopropane together with the adjacent carbon atom);

[6] 4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile, or a salt thereof;

[7] 2-chloro-4-[(4S,5S)-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile, or a salt thereof;

[8] 4-[(4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile, or a salt thereof;

[9] 2-chloro-4-[(2S,3S,4S)-2-ethyl-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile, or a salt thereof;

[10] 2-chloro-4-[(4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile, or a salt thereof;

[11] 4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile;

[12] 2-chloro-4-[(4S,5S)-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile;

[13] 4-[(4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile;

[14] 2-chloro-4-[(2S,3S,4S)-2-ethyl-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile;

[15] 2-chloro-4-[(4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile;

[16] a prodrug of the compound of the above-mentioned [1];

[17] a pharmaceutical agent comprising the compound of the above-mentioned [1] or a prodrug thereof;

[18] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [17], which is an androgen receptor modulator;

[19] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [17], which is an androgen receptor agonist;

[20] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [17], which is a tissue-selective androgen receptor modulator;

[21] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [17], which is an agent for the prophylaxis or treatment of hypogonadism, male climacteric disorder, frailty, cachexia or osteoporosis;

[22] the pharmaceutical agent of the above-mentioned [17], which is a frailty suppressant, a muscle strength enhancer, a muscle increasing agent, a cachexia suppressant, a body weight decrease suppressant, an agent for the prophylaxis or treatment of prostate hypertrophy, amyotrophy or muscle loss caused by a disease or an agent for reducing the prostate weight;

[23] a method for the prophylaxis or treatment of hypogonadism, male climacteric disorder, frailty, cachexia or osteoporosis in a mammal, which comprises administering an effective amount of the compound of the above-mentioned [1] or a prodrug thereof;

[24] use of the compound of the above-mentioned [1] or a prodrug thereof for the production of an agent for the prophylaxis or treatment of hypogonadism, male climacteric disorder, frailty, cachexia or osteoporosis;

and the like.

The definitions of the substituents of compound (I) are explained below.

Examples of the "halogen atom" for $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$ or $R^6$ include a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom and an iodine atom.

Examples of the "group via a carbon atom" for $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$ or $R^6$ include cyano, a hydrocarbon group optionally having substituent(s), acyl, optionally esterified carboxyl, imidoyl optionally having substituent(s), amidino optionally having substituent(s), carbamoyl optionally having substituent(s), thiocarbamoyl optionally having substituent(s), a heterocyclic group via a carbon atom, which optionally has substituent(s) and the like.

Examples of the above-mentioned "hydrocarbon group optionally having substituent(s)" include alkyl optionally

having substituent(s), alkenyl optionally having substituent(s), alkynyl optionally having substituent(s), cycloalkyl optionally having substituent(s), aryl optionally having substituent(s), aralkyl optionally having substituent(s) and the like.

Examples of the "alkyl" of the above-mentioned "alkyl optionally having substituent(s)" include lower alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) and the like. The lower alkyl is alkyl having a carbon number of 1 to 6.

Examples of the substituent that the above-mentioned "alkyl optionally having substituent(s)" may have include

(i) a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom and iodine atom),

(ii) $C_{1-6}$ alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy etc.),

(iii) $C_{2-6}$ alkenyl (e.g., vinyl, allyl etc.),

(iv) $C_{2-6}$ alkynyl (e.g., ethynyl, propargyl etc.),

(v) amino,

(vi) mono-$C_{1-6}$ alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino, propylamino etc.),

(vii) di-$C_{1-6}$ alkylamino (e.g., dimethylamino, diethylamino, dipropylamino etc.),

(viii) mono-$C_{1-6}$ alkyl-carbonylamino (e.g., acetylamino, ethylcarbonylamino etc.),

(ix) di($C_{1-6}$ alkyl-carbonyl)amino (e.g., di(acetyl)amino, di(ethylcarbonyl)amino, di(propylcarbonyl)amino etc.),

(x) hydroxy,

(xi) cyano,

(xii) amidino,

(xiii) carboxyl,

(xiv) $C_{1-6}$ alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl etc.),

(xv) carbamoyl,

(xvi) mono-$C_{1-6}$ alkyl-carbamoyl (e.g., methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl etc.)

(xvii) di-$C_{1-6}$ alkyl-carbamoyl (e.g., dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl etc.),

(xviii) cyclic aminocarbonyl (e.g., 1-azetinylcarbonyl, piperidinocarbonyl, morpholinocarbonyl etc.),

(xix) ureido,

(xx) $C_{1-6}$ alkyl-ureido (e.g., methylureido, ethylureido etc.),

(xxi) $C_{3-6}$ cycloalkyl (e.g., cyclopropyl etc.) and the like, and 1 to 3 substituents may be present at substitutable position(s).

Examples of the "alkenyl" of the above-mentioned "alkenyl optionally having substituent(s)" include lower alkenyl (e.g., vinyl, allyl, 2-methylprop-2-en-1-yl etc.) and the like. The lower alkenyl is alkenyl having a carbon number of 2 to 6.

Examples of the substituent that the above-mentioned "alkenyl optionally having substituent(s)" may have include those similar to the substituents that the above-mentioned "alkyl optionally having substituent(s)" may have, lower alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.) and the like, and 1 to 3 substituents may be present at substitutable position(s).

Examples of the "alkynyl" of the above-mentioned "alkynyl optionally having substituent(s)" include lower alkynyl (e.g., ethynyl, propargyl etc.) and the like. The lower alkynyl is alkynyl having a carbon number of 2 to 6.

Examples of the substituent that the above-mentioned "alkynyl optionally having substituent(s)" may have include those similar to the substituents that the above-mentioned "alkenyl optionally having substituent(s)" may have and the like, and 1 to 3 substituents may be present at substitutable position(s).

Examples of the "cycloalkyl" of the above-mentioned "cycloalkyl optionally having substituent(s)" include $C_{3-8}$ cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl etc.) and the like.

Examples of the substituent which the above-mentioned "cycloalkyl optionally having substituent(s)" may have include

those similar to the substituent which the above-mentioned "alkenyl optionally having substituent(s)" may have and the like, and 1 to 3 substituents may be present at substitutable position(s).

Examples of the "aryl" of the above-mentioned "optionally having substituent(s) aryl" include $C_{6-14}$ aryl (e.g., phenyl, naphthyl, anthryl etc.) and the like.

Examples of the substituent that the above-mentioned "aryl optionally having substituent(s)" may have include those similar to the substituents that the above-mentioned "alkenyl optionally having substituent(s)" may have and the like, and 1 to 3 substituents may be present at substitutable position(s).

Examples of the "aralkyl" of the above-mentioned "aralkyl optionally having substituent(s)" include $C_{7-14}$ aralkyl (e.g., benzyl, phenylethyl, naphthylmethyl etc.) and the like.

Examples of the substituent that the above-mentioned "aralkyl optionally having substituent(s)" may have include those similar to the substituents that the above-mentioned "alkenyl optionally having substituent(s)" may have and the like, and 1 to 3 substituents may be present at substitutable position(s).

Examples of the above-mentioned "acyl" include a group formed by binding the above-mentioned "hydrocarbon group optionally having substituent(s)" with carbonyl.

Examples of the above-mentioned "optionally esterified carboxyl" include carboxyl optionally esterified by the above-mentioned "hydrocarbon group optionally having substituent(s)".

Examples of the above-mentioned "imidoyl optionally having substituent(s)" include imidoyl optionally having 1 or 2 from the above-mentioned "hydrocarbon group optionally having substituent(s)".

Examples of the above-mentioned "amidino optionally having substituent(s)" include amidino optionally having 1 to 3 from the above-mentioned "hydrocarbon group optionally having substituent(s)".

Examples of the above-mentioned "carbamoyl optionally having substituent(s)" include carbamoyl optionally having 1 or 2 from the above-mentioned "hydrocarbon group optionally having substituent(s)".

Examples of the above-mentioned "thiocarbamoyl optionally having substituent(s)" include thiocarbamoyl optionally having 1 or 2 from the above-mentioned "hydrocarbon group optionally having substituent(s)".

As the "heterocyclic group via a carbon atom" of the above-mentioned "heterocyclic group via a carbon atom, which optionally has substituent(s)", an aromatic heterocyclic group or a saturated or unsaturated non-aromatic heterocyclic group (aliphatic heterocyclic group), each containing, as a ring-constituting atom (ring atom) besides carbon atoms, at least one, preferably 1 to 4, more preferably 1 or 2, hetero atoms of 1 to 3 kinds (preferably 1 or 2 kinds) selected from an oxygen atom, a sulfur atom, a nitrogen atom and the like, and having a bond at a carbon atom, and the like are used.

As the "aromatic heterocyclic group", for example, a 5- or 6-membered monocyclic aromatic heterocyclic group such as furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl and the like and, for example, a 8- to 12-membered condensed polycyclic aromatic heterocyclic group such as benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzo[b]thienyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzopyranyl, 1,2-benzoisothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, pteridinyl, carbazolyl, α-carbolinyl, β-carbolinyl, γ-carbolinyl, acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathiinyl, thianthrenyl,

phenanthridinyl, phenanthrolinyl, indolizinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidazo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridyl, 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazinyl and the like, and the like are used.

As the "non-aromatic heterocyclic group", for example, a 3- to 8-membered (preferably 5- or 6-membered) saturated or unsaturated (preferably saturated) non-aromatic heterocyclic group (aliphatic heterocyclic group) such as oxiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl and the like, and the like, or a non-aromatic heterocyclic group wherein the double bond of the aforementioned monocyclic aromatic heterocyclic group or condensed polycyclic aromatic heterocyclic group is partly or entirely saturated such as 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl and the like, and the like are used.

Examples of the substituent that the above-mentioned "heterocyclic group via a carbon atom, which optionally has substituent(s)" may have include those similar to the substituents that the above-mentioned "alkenyl group optionally having substituent(s)" may have and the like, and 1 to 3 substituents may be present at substitutable position(s).

Examples of the "group via a nitrogen atom" for $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$ or $R^6$ include (i) amino, (ii) amino mono-substituted by the above-mentioned "group via a carbon atom" and (iii) amino di-substituted by the above-mentioned "group via a carbon atom" and $C_{1-6}$ alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl etc.) and the like.

Examples of the "group via an oxygen atom" for $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ or $R^9$ include hydroxyl optionally substituted by the above-mentioned "group via a carbon atom" and the like.

Examples of the "group via a sulfur atom" for $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$ or $R^6$ include thiol optionally substituted by the above-mentioned "group via a carbon atom" and the like. The thiol may be oxidized.

The "electron-withdrawing group" for $R^3$ generally means a group having a tendency to attract an electron from others based on hydrogen in a molecule, and is not particularly limited as long as it is used in organic chemistry. For example, cyano, nitro, halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom), acyl (similar to the above-mentioned "acyl"), optionally esterified carboxyl (similar to the above-mentioned "optionally esterified carboxyl"), optionally substituted carbamoyl (similar to the above-mentioned "optionally substituted carbamoyl") or $C_{1-6}$ alkyl substituted by 1 to 5 halogen atoms (e.g., fluoromethyl, chloromethyl, difluoromethyl, dichloromethyl, trifluoromethyl, trichloromethyl etc.) and the like can be mentioned.

Examples of the "alkyl group optionally having substituent(s)" for $R^7$ or $R^8$ include those similar to the above-mentioned "alkyl optionally having substituent(s)".

Examples of the "aralkyl group optionally having substituent(s)" for $R^7$ include those similar to the above-mentioned "aralkyl optionally having substituent(s)".

Examples of the "alkenyl group optionally having substituent(s)" for $R^8$ include those similar to the above-mentioned "alkenyl optionally having substituent(s)".

Examples of the "cycloalkyl group optionally having substituent(s)" for $R^8$ include those similar to the above-mentioned "cycloalkyl optionally having substituent(s)".

Ring A is a 5- or 6-membered ring optionally having substituent(s) besides $R^6$ to $R^9$. Examples of Ring A include a pyrrolidine ring and a piperidine ring.

Examples of the substituent that Ring A may further have include those similar to the substituents that the above-mentioned "alkenyl optionally having substituent(s)" may have, lower alkyl having hydroxy (e.g., hydroxymethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl etc.), lower alkenyl (e.g., vinyl, allyl, 2-methylprop-2-en-1-yl etc.), $C_{6-14}$ aryl (e.g., phenyl, naphthyl, anthryl etc.), $C_{7-14}$ aralkyl (e.g., benzyl, phenylethyl,

naphthylmethyl etc.) and the like, and 1 to 3 substituents may be present at substitutable position(s). In addition, Ring A optionally forms a spiro bond with $C_{3-6}$ cycloalkane (e.g., cyclopropane, cyclobutane, cyclohexane).

Preferred as $R^1$ is a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group optionally having substituent(s). Of these, (i) a hydrogen atom, (ii) a halogen atom or (iii) a lower alkyl group is preferable. Particularly, (i) a hydrogen atom, (ii) a fluorine atom or (iii) methyl is preferable.

Preferred as $R^2$ is a halogen atom, a lower alkyl group optionally having substituent(s) or a lower alkoxy group optionally having substituent(s). Of these, a halogen atom, a lower alkyl group optionally having halogen atom(s) or a lower alkoxy group optionally having halogen atom(s) is preferable. Particularly, a fluorine atom, a chlorine atom, methyl optionally having fluorine atom(s) (e.g., trifluoromethyl etc.) or methoxy is preferable.

Preferred as $R^3$ is a cyano group.

Preferred as $R^4$ is a hydrogen atom or a halogen atom. Of these, a hydrogen atom or a fluorine atom is preferable.

Preferred as $R^5$ is a hydrogen atom.

Preferred as $R^6$ is a hydrogen atom.

Preferred as $R^7$ is a lower alkyl group optionally having substituent(s) or an aralkyl group optionally having substituent(s). Of these, a lower alkyl group optionally having substituent(s) selected from a lower alkoxy group, a hydroxy group and a $C_{3-6}$ cycloalkyl group, or an aralkyl group optionally having substituent(s) selected from a halogen atom and a cyano group is preferable. Particularly, (1) methyl optionally having substituent(s) selected from methoxy, hydroxy and cyclopropyl, (2) ethyl, (3) n-propyl, (4) isopropyl, (5) isobutyl, or (6) benzyl optionally having substituent(s) selected from a fluorine atom and cyano is preferable.

Preferred as $R^8$ is a hydrogen atom, a lower alkyl group optionally having substituent(s) or a $C_{3-6}$ cycloalkyl group

optionally having substituent(s). Of these, a hydrogen atom, a lower alkyl group or a $C_{3-6}$ cycloalkyl group is preferable. Particularly, a hydrogen atom, methyl or cyclopropyl is preferable.

Preferred as $R^9$ is a hydroxy group.

Preferred as Ring A is a 5-membered ring (pyrrolidine ring) which optionally further has, besides $R^6$ to $R^9$, 1 or 2 substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group optionally has a hydroxy group, a lower alkenyl group and an aralkyl group, or a 5-membered ring (pyrrolidine ring) forming a spiro bond with $C_{3-6}$ cycloalkane. Of these, a 5-membered ring (pyrrolidine ring) which optionally has, besides $R^6$ to $R^9$, 1 or 2 substituents selected from a fluorine atom, methyl, ethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, isobutyl, 2-methylprop-2-en-1-yl and benzyl or a 5-membered ring (pyrrolidine ring) forming a spiro bond with cyclopropane is preferable.

Preferred as compound (I) is a compound wherein

$R^1$ is a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group optionally having substituent(s);

$R^2$ is a halogen atom, a lower alkyl group optionally having substituent(s) or a lower alkoxy group optionally having substituent(s);

$R^3$ is a cyano group;

$R^4$ is a hydrogen atom or a halogen atom;

$R^5$ is a hydrogen atom;

$R^6$ is a hydrogen atom;

$R^7$ is a lower alkyl group optionally having substituent(s) or an aralkyl group optionally having substituent(s);

$R^8$ is a hydrogen atom, a lower alkyl group optionally having substituent(s) or a $C_{3-6}$ cycloalkyl group optionally having substituent(s);

$R^9$ is a hydroxy group; and

Ring A is a 5-membered ring (pyrrolidine ring) which optionally has 1 or 2 substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group optionally having a hydroxy group, a lower

alkenyl group and an aralkyl group, or a 5-membered ring (pyrrolidine ring) forming a spiro bond with $C_{3-6}$ cycloalkane.

Particularly, preferred is a compound wherein

$R^1$ is (i) a hydrogen atom, (ii) a halogen atom or (iii) a lower alkyl group;

$R^2$ is a halogen atom, a lower alkyl group optionally having halogen atom(s) or a lower alkoxy group optionally having halogen atom(s);

$R^3$ is a cyano group;

$R^4$ is a hydrogen atom or a halogen atom;

$R^5$ is a hydrogen atom;

$R^6$ is a hydrogen atom;

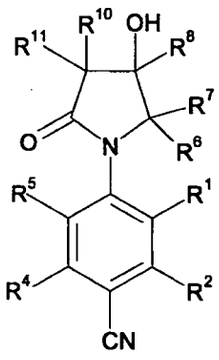
$R^7$ is a lower alkyl group optionally having substituent(s) or an aralkyl group optionally having substituent(s);

$R^8$ is a hydrogen atom, a lower alkyl group or a $C_{3-6}$ cycloalkyl group;

$R^9$ is a hydroxy group; and

Ring A is preferably a 5-membered ring (pyrrolidine ring) which further optionally has, besides $R^6$ to $R^9$, 1 or 2 substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group optionally having a hydroxy group, a lower alkenyl group and an aralkyl group, or a 5-membered ring (pyrrolidine ring) forming a spiro bond with cyclopropane.

Furthermore, preferred is a compound of the formula (I')




(I')

wherein

$R^1$ is a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group optionally having substituent(s);

$R^2$ is a halogen atom, a lower alkyl group optionally having halogen atom(s) or a lower alkoxy group optionally having halogen atom(s);

$R^4$ is a hydrogen atom or a halogen atom;

$R^5$ and $R^6$ are each a hydrogen atom;

$R^7$ is a lower alkyl group optionally having substituent(s) or an aralkyl group optionally having substituent(s);

$R^8$ is a hydrogen atom, a lower alkyl group optionally having substituent(s) or a $C_{3-6}$ cycloalkyl group optionally having substituent(s); and

$R^{10}$ and $R^{11}$ are the same or different and each is a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group optionally having a hydroxy group, a lower alkenyl group or an aralkyl group;

wherein $R^{10}$ and $R^{11}$ may form $C_{3-6}$ cycloalkane together with the adjacent carbon atom.

Preferred as compound (I') is a compound wherein

$R^1$ is a hydrogen atom, a halogen atom (e.g., fluorine atom) or a lower alkyl group (e.g., methyl);

$R^2$ is a halogen atom (e.g., fluorine atom, chlorine atom), a lower alkyl group optionally having halogen atom(s) (e.g., trifluoromethyl) or a lower alkoxy group optionally having halogen atom(s) (e.g., methoxy);

$R^7$ is a lower alkyl group (e.g., methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl) optionally having substituent(s) selected from a hydroxy group, a lower alkoxy group (e.g., methoxy) and a $C_{3-6}$ cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl), or an aralkyl group (e.g., benzyl) optionally having substituent(s) selected from a halogen atom (e.g., fluorine atom) and a cyano group;

$R^8$ is a hydrogen atom, a lower alkyl group (e.g., methyl) or a $C_{3-6}$ cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl); and

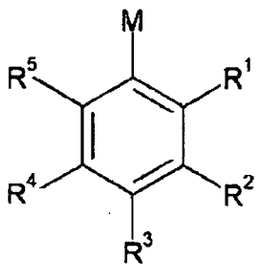
$R^{10}$ and $R^{11}$ are the same or different and each is a hydrogen atom, a halogen atom (e.g., fluorine atom), a lower alkyl group (e.g., methyl, ethyl, isobutyl), a lower alkenyl group (e.g., 2-methylprop-2-en-1-yl etc.), an aralkyl group (e.g., benzyl), a lower alkyl group substituted by a hydroxy group (e.g., 1-

hydroxy-1-methylethyl) (in this case, $R^{10}$ and $R^{11}$ may form cyclopropane together with the adjacent carbon atom).

Preferred as compound (I) are more specifically the compounds described in the below-mentioned Examples 1 to 84 and salts thereof.

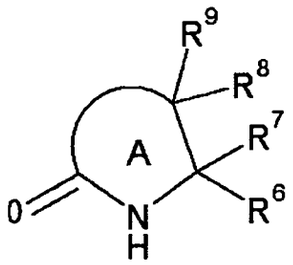
The production methods of the compound (I) are described in the following. Compound (I) can be produced by a general organic synthesis method, or according to a known synthetic method (e.g., WO 2004-016576).

Compound (I) can be produced, for example, by reacting a compound represented by the formula (II)



(II)

wherein M is a leaving group, and the other symbols are as defined above, with a compound represented by the formula (III)



(III)

wherein each symbol is as defined above, in the presence of a palladium catalyst and a suitable ligand, and removing a protecting group when it is present.

Compounds (II) and (III) to be used as starting materials can be synthesized according to a known method or a method analogous thereto, for example, according to the methods shown in the Reference Examples below.

The above-mentioned compounds (II) and (III) also include salts thereof, and as such salts, those similar to the salts of compound (I) and the like are used. In addition, the groups in compounds (II) and (III) may be protected by protecting groups used in general organic syntheses and, when desired, the protecting groups can be removed after reaction, according to known methods.

As the "leaving group" for M, for example, a halogen such as chlorine, bromine, iodine and the like, trifluoromethanesulfonyloxy and the like can be used.

The compound (III) is generally used in an amount of 1 to 3 mol per 1 mol of compound (II). The reaction also proceeds smoothly by, where necessary, adding a base such as lithium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium hydroxide, sodium tert-butoxide, potassium tert-butoxide, triethylamine and the like.

As the palladium catalyst, palladium (II) acetate, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and the like can be used. Of these, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) is preferable.

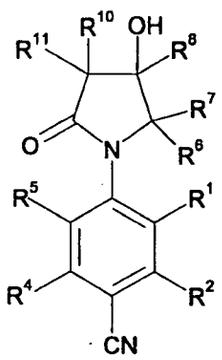
As the ligand to be used for the reaction, tris(ortho-tolyl)phosphine, BINAP, 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene and the like can be used. Of these, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene is preferable.

The reaction can be performed in an inert solvent, for example, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, toluene, benzene, xylene, N,N-dimethylformamide (DMF) etc., or a mixed solvent thereof. The reaction can be performed in a temperature range of about 0°C to 180°C. The reaction time is not particularly limited but it is generally 0.1 hr to 100 hr, preferably 0.5 hr to 72 hr.

Moreover, one or more substituents on Ring A in compound (I) can be converted to other substituents. For example, it is

possible to reduce a carbonyl group to alcohol, lead alcohol to olefin by dehydration, or alkylate alcohol to ether according to a method known *per se*.

When compound (I) is a compound represented by the formula (I')



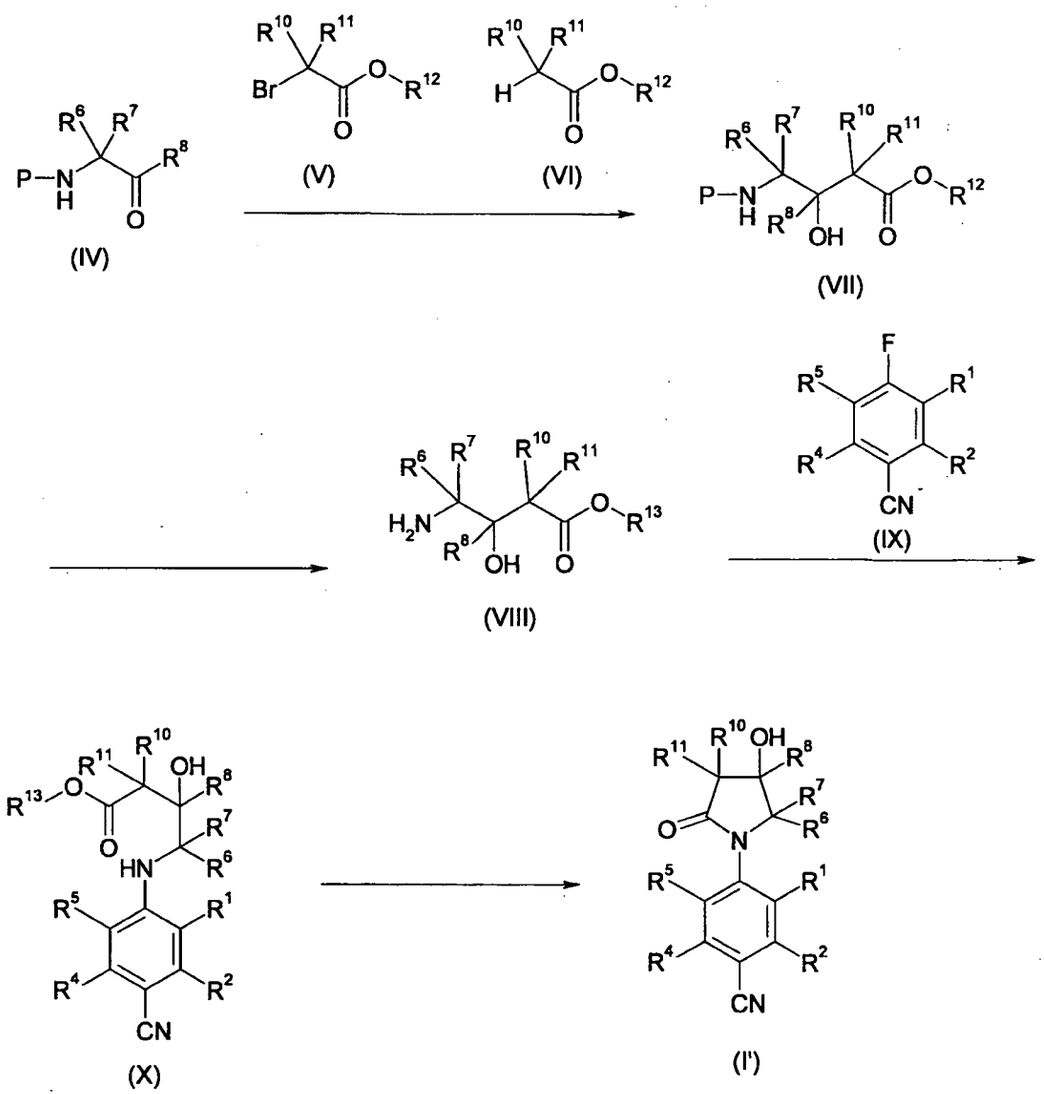
(I')

wherein each symbol is as defined above, compound (I') can be produced, for example, according to any of the following synthetic methods 1 to 3, or a synthetic method analogous thereto.

Compounds (IV) to (XVI) in synthetic methods 1 to 3 also include salts thereof, and as such salts, those similar to the salts of compound (I) and the like are used. In addition, the groups in compounds (IV) to (XVI) may be protected by protecting groups generally used for organic syntheses and, when desired, the protecting groups can be removed after reaction, according to known methods.

A simplified representation of reaction method 1 is shown below.

(reaction method 1)




Compound (VII) wherein each symbol is as defined above can be synthesized according to a known synthetic method (e.g., 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)) or a method analogous thereto.

Compound (VII) can be produced by reacting compound (IV), wherein $R^6$ to $R^8$ are as defined above, and P is an amino-protecting group, with compound (V) or compound (VI) wherein $R^{10}$ and $R^{11}$ are as defined above, and $R^{12}$ is lower alkyl such as tert-butyl and the like.

As the amino-protecting group for P, the protecting groups described in Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis third edition, pages 494 - 653. Among those described, a benzyloxycarbonyl group (Z group) or a tert-butoxycarbonyl group (Boc group) is preferable.

When compound (V) is used, a reaction can be carried out according to the conditions of a known Reformatsky reaction (e.g., Org. React., 22, 423 (1975); Synthesis, 571 (1989)).

Compound (V) is generally used in 1 to 3 mol per 1 mol of compound (IV).

Compound (VII) can be produced by reacting compound (IV) with a Reformatsky reagent prepared from compound (V) and generally 1 to 3 mol of zinc per 1 mol of compound (V).

For preparation of a Reformatsky reagent, the copresence of generally 0.1 to 1 mol of trimethylsilyl chloride or copper(I) chloride per 1 mol of compound (V) is effective.

The reaction can be carried out in an inert solvent, such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, toluene, benzene, xylene and the like, and a mixed solvent thereof. The reaction is carried out within a temperature range of from about -40°C to 100°C. While the reaction time is not particularly limited, it is generally 0.1 hr to 100 hr, preferably 0.5 hr to 72 hr.

When compound (VI) is used, compound (VII) can be produced by reacting compound (VI) with a base such as lithium diisopropylamide and the like and then reacting the resulting compound with compound (IV).

As the base, lithium hexamethyldisilazide, sodium hexamethyldisilazide, potassium hexamethyldisilazide and the like can be used in addition to lithium diisopropylamide. The amount thereof to be used is generally 1 to 5 mol per 1 mol of compound (VI).

The reaction can be carried out in an inert solvent, such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, toluene, benzene, xylene and the like, and a mixed

solvent thereof. The reaction is carried out within a temperature range of about -40°C to 100°C, preferably -40°C to 25°C. While the reaction time is not particularly limited, it is generally 0.1 hr to 100 hr, preferably 0.5 hr to 72 hr.

Compound (VIII) wherein $R^6$ to $R^{11}$ are as defined above, and $R^{13}$ is a hydrogen atom, lower alkyl such as tert-butyl and the like can be produced by removing an amino-protecting group P from compound (VII) according to the method described in, for example, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis third edition, pages 494 to 653 or a method analogous thereto.

The purity can be improved by recrystallizing a salt of compound (VIII) with an inorganic or organic acid. As the salt with an inorganic acid, a salt with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like is used. As the salt with an organic acid, a salt with formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, phthalic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like is used.

Compound (X) wherein each symbol is as defined above can be produced by reacting compound (VIII) with compound (IX).

Compound (IX) is generally used in 1 to 3 mol per 1 mol of compound (VIII). The reaction can also be carried out smoothly by adding, where necessary, a base such as lithium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium hydroxide, sodium tert-butoxide, potassium tert-butoxide, triethylamine, diisopropylamine and the like in 1 to 3 mol per 1 mol of compound (IX).

The reaction can be carried out in an inert solvent, such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, toluene, benzene, xylene, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide and the like, and a mixed solvent thereof. The reaction is carried out within a temperature range of about -40°C

to 120°C, preferably 25°C to 100°C. While the reaction time is not particularly limited, it is generally 0.1 hr to 100 hr, preferably 0.5 hr to 72 hr.

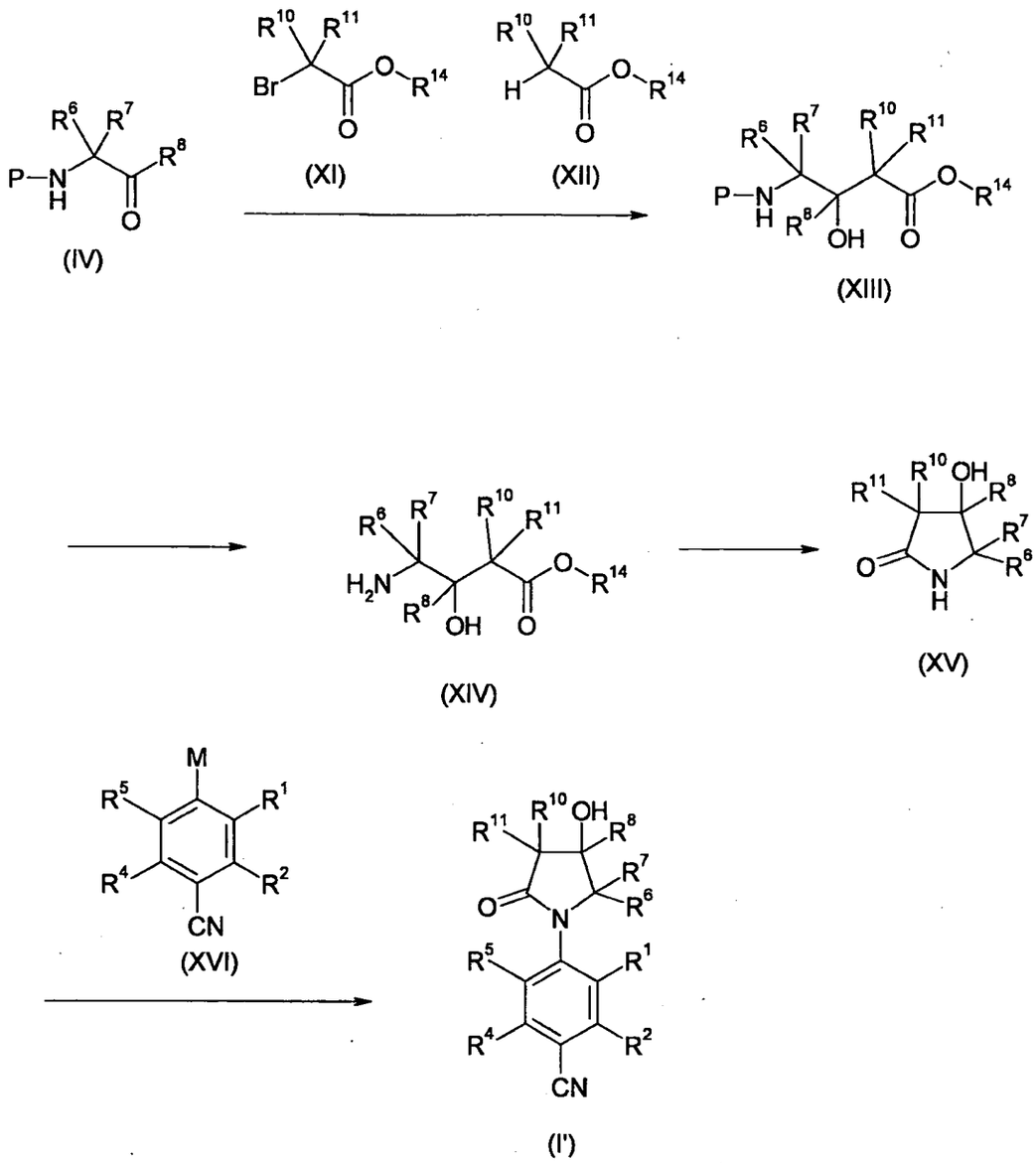
Compound (I') wherein each symbol is as defined above can be produced by a cyclization reaction of compound (X).

The reaction can be carried out in an inert solvent, such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, toluene, benzene, xylene, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, acetic acid, trifluoroacetic acid and the like, and a mixed solvent thereof. The reaction is carried out within a temperature range of about 0°C to 120°C, preferably 25°C to 80°C. While the reaction time is not particularly limited, it is generally 0.1 hr to 100 hr, preferably 0.5 hr to 72 hr.

The reaction can be carried out smoothly by adding, where necessary, a base such as lithium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium hydroxide, sodium tert-butoxide, potassium tert-butoxide, triethylamine, diisopropylamine and the like, acetic acid, trifluoroacetic acid, sulfuric acid and the like in generally 1 to 3 mol per 1 mol of compound (X).

A simplified representation of reaction method 2 is shown below.

(reaction method 2)




Compound (XIII) wherein $R^8$ to $R^{11}$ are as defined above, and $R^{14}$ is lower alkyl such as methyl, ethyl, propyl and the like, or aralkyl such as benzyl and the like can be produced by reacting compound (IV) wherein each symbol is as defined above with compound (XI) or compound (XII) wherein each symbol is as defined above under the same conditions as for the production method of compound (VII).

Compound (XIV) wherein each symbol is as defined above can be produced from compound (XIII) in the same manner as in the production method of compound (VIII).

Compound (XV) wherein each symbol is as defined above can be produced by a cyclization reaction of compound (XIV).

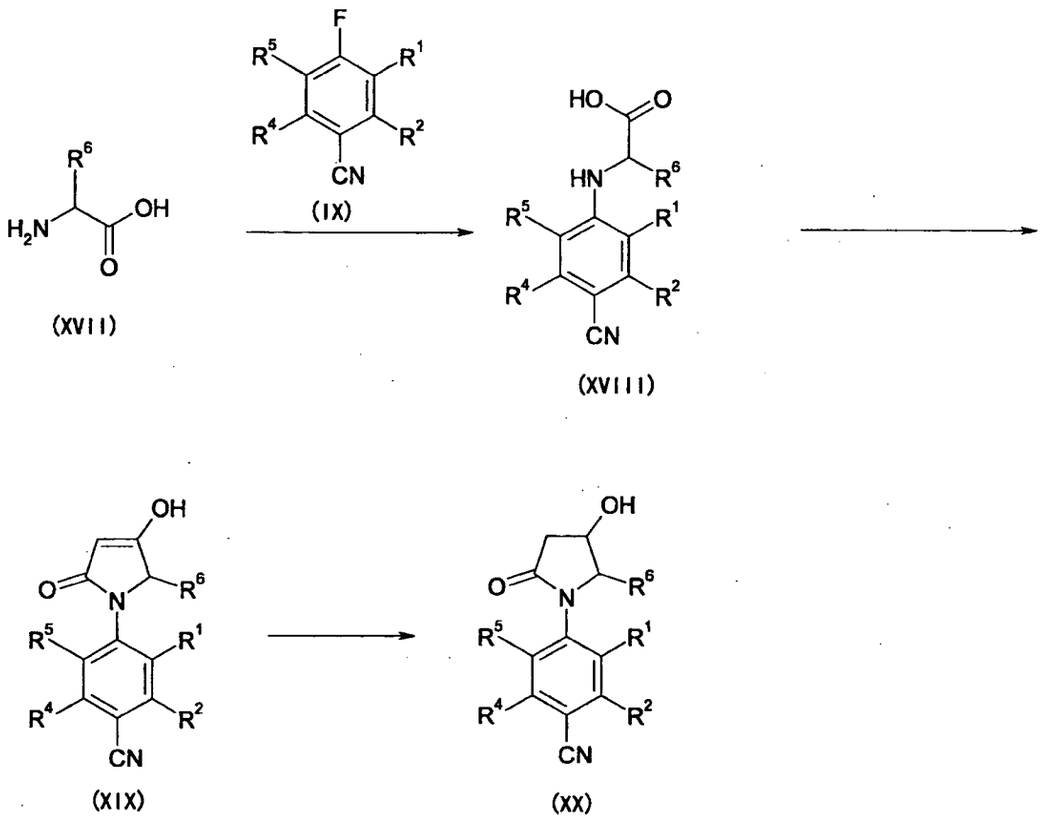
The reaction can be carried out in an inert solvent, such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, toluene, benzene, xylene, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide and the like, and a mixed solvent thereof. The reaction is carried out within a temperature range of about 0°C to 120°C, preferably 25°C to 80°C. While the reaction time is not particularly limited, it is generally 0.1 hr to 100 hr, preferably 0.5 hr to 72 hr.

The reaction can also be carried out smoothly by adding, where necessary, a base such as lithium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium hydroxide, sodium tert-butoxide, potassium tert-butoxide, triethylamine, diisopropylamine and the like in 1 to 3 mol per 1 mol of compound (XIV).

Compound (I') can be produced by reacting compound (XV) with compound (XVI) wherein each symbol is as defined above under the same conditions as for the production method of compound (I) from compound (II) and compound (III).

A simplified representation of reaction method 3 is shown below.

(reaction method 3)




Compound (XX) wherein each symbol is as defined above, which is compound (I') wherein $R^7$ to $R^{11}$ are hydrogen atoms can be produced from amino acid (XVII) wherein each symbol is as defined above by the following method.

Compound (XVIII) can be produced by a condensation reaction of amino acid (XVII) and compound (IX) wherein each symbol is as defined above.

The reaction can be carried out using compound (IX) generally in 1 - 3 mol per 1 mol of compound (XVII) in an inert solvent, such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, toluene, benzene, xylene, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide and the like, and a mixed solvent thereof. The reaction is carried out within a temperature range of about 0°C to 120°C, preferably 25°C to 100°C. While the reaction time is not particularly limited, it is generally 0.1 hr to 100 hr, preferably 0.5 hr to 72 hr.

The reaction can also be carried out smoothly by adding, where necessary, a base such as lithium carbonate, potassium carbonate, sodium carbonate, cesium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium hydroxide, sodium tert-butoxide, potassium tert-butoxide, triethylamine, diisopropylamine and the like in 1 to 3 mol per 1 mol of compound (XVII).

Compound (XIX) can be produced by reacting compound (XVIII) with N,N'-carbonyldiimidazole and the like to give an active ester, and reacting the ester with Meldrum's acid.

In addition to N,N'-carbonyldiimidazole, dicyclohexylcarbodiimide, diisopropylcarbodiimide, aqueous carbodiimide (e.g., 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) and isopropyl chloroformate can be used. Particularly, N,N'-carbonyldiimidazole is preferable.

Where necessary, the reaction can be carried out smoothly by adding, where necessary, 1-hydroxybenzotriazole, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine and the like.

The reaction can be carried out using a condensation agent and Meldrum's acid each generally in 1 - 3 mol per 1 mol of compound (XVIII) in an inert solvent, such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, ethyl acetate, 1,4-dioxane, toluene, benzene, xylene, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide and a mixed solvent thereof. The reaction is carried out within a temperature range of about 0°C to 120°C, preferably 25°C to 80°C. While the reaction time is not particularly limited, it is generally 0.1 hr to 100 hr, preferably 0.5 hr to 72 hr.

Compound (XX) can be produced by reducing compound (XIX).

As the reducing agent, sodium borohydride, lithium borohydride, diisobutylaluminum hydride and the like can be used, with preference given to sodium borohydride. Using the reducing agent in 1 to 5 mol per 1 mol of compound (XIX), the reaction can be carried out in an inert solvent, such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, toluene, benzene, xylene and a mixed solvent thereof. The reaction is

carried out within a temperature range of about 0°C to 100°C, preferably 0°C to 50°C. While the reaction time is not particularly limited, it is generally 0.1 hr to 100 hr, preferably 0.5 hr to 72 hr.

Thus-obtained compound (I) can be isolated and purified by a separation means known *per se*, such as concentration, concentration under reduced pressure, solvent extraction, liquid conversion, salting out, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography and the like.

When compound (I) is obtained as a free form, it can be converted to a desired salt by a method known *per se* or a modification thereof; conversely, when compound (I) is obtained as a salt, it can be converted to a free form or other desired salt by a method known *per se* or a modification thereof.

The compound (I) may be a hydrate or a non-hydrate.

When compound (I) is obtained as a mixture of optically active forms, they can be separated to the object optically active forms by an optical resolution means known *per se*.

Compound (I) may be labeled with an isotope (e.g., $^{2}H$, $^{3}H$, $^{14}C$ etc.) and the like.

A prodrug of the compound (I) means a compound which is converted to the compound (I) with a reaction due to an enzyme, an gastric acid, etc. under the physiological condition in the living body, that is, a compound which is converted to the compound (I) with oxidation, reduction, hydrolysis, etc. according to an enzyme; a compound which is converted to the compound (I) by hydrolysis etc. due to gastric acid, etc. A prodrug of compound (I) may be a compound obtained by subjecting amino in compound (I) to an acylation, alkylation or phosphorylation (e.g., a compound obtained by subjecting amino in compound (I) to an eicosanoylation, alanylation, pentylaminocarbonylation, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxycarbonylation, tetrahydrofuranylation, pyrrolidylmethylation, pivaloyloxymethylation and tert-butylation, etc.); a compound obtained by subjecting hydroxy in

compound (I) to an acylation, alkylation, phosphorylation or boration (e.g., a compound obtained by subjecting hydroxy in compound (I) to an acetylation, palmitoylation, propanoylation, pivaloylation, succinylation, fumarylation, alanylation, dimethylaminomethylcarbonylation, etc.); a compound obtained by subjecting a carboxyl group in compound (I) to an esterification or amidation (e.g., a compound obtained by subjecting a carboxyl group in compound (I) to an ethyl esterification, phenyl esterification, carboxymethyl esterification, dimethylaminomethyl esterification, pivaloyloxymethyl esterification, ethoxycarbonyloxyethyl esterification, phthalidyl esterification, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl esterification, cyclohexyloxycarbonylethyl esterification and methylamidation, etc.) and the like. Any of these compounds can be produced from compound (I) by a method known *per se*.

A prodrug for compound (I) may also be one which is converted into compound (I) under a physiological condition, such as those described in IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, 1990, Published by HIROKAWA SHOTEN.

The compound (including prodrug) of the present invention may form a salt. A salt of the compound is not particularly limited as long as it does not inhibit the reaction. For example, a salt with inorganic base, an ammonium salt, a salt with organic base, a salt with inorganic acid, a salt with organic acid, a salt with amino acid and the like can be mentioned. Preferable examples of salts with inorganic base include alkali metal salt such as sodium salt, potassium salt and the like, alkaline earth metal salt such as calcium salt, magnesium salt and the like, and aluminum salt, ammonium salt and the like. Preferable examples of salts with organic base include salts with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, 2,6-lutidine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, cyclohexylamine, dicyclohexylamine, N,N'-

dibenzylethylenediamine and the like. Preferable examples of salts with inorganic acid include salts with hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid and the like. Preferable examples of salts with organic acid include salts with formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, phthalic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid and the like. Preferable examples of salts with basic amino acid include salts with arginine, lysine, ornithine and the like, and preferable examples of salts with acidic amino acid include salts with aspartic acid, glutamic acid and the like.

The compound (I) of the present invention or a salt thereof or a prodrug thereof (hereinafter sometimes to be abbreviated as the compound of the present invention) has an androgen receptor modulating action, particularly an androgen receptor agonistic action, and can be used for the prophylaxis or treatment of diseases in mammals, for which administration of an androgen receptor agonist is effective. The diseases for which administration of an androgen receptor agonist is effective include hypogonadism, osteoporosis, hormone resistant cancer (particularly LHRH agonist resistant cancer), climacteric disorder (particularly male climacteric disorder), frailty, cachexia, anemia, arteriosclerosis, Alzheimer's disease, erectile dysfunction, depression, wasting disease, hypertriglyceridemia (hyperlipidemia) and the like. Particularly, it is used for the prophylaxis or treatment of hypogonadism, male climacteric disorder, frailty, cachexia or osteoporosis.

The compound of the present invention has a tissue-selective androgen receptor modulating action and shows, for example, an antagonistic action on the prostate and an agonistic action on the muscle. Specifically, the compound of the present invention shows an action to not increase the weight of the

prostate at a dose that increases the weight of the muscle (e.g., levator ani muscle and the like). More specifically, it increases the prostate weight by about 10% or less (preferably 0% or less) at a dose that increases the levator ani muscle weight by about 20% or more (preferably about 20% to about 50%). Here, referring to the "increase in the prostate weight of 0% or less", an increase of 0% means that the prostate weight does not increase or decrease, and an increase of less than 0% means that the prostate weight decreases by the absolute value thereof. Accordingly, the compound of the present invention can be used as a pharmaceutical agent shown below.

(1) A frailty suppressant.

(2) A muscle strength enhancer or muscle increasing agent (providing effects of no bedridden aged patients, shortened rehabilitation period and the like).

(3) A suppressant of cachexia caused by, for example, AIDS, cancer and the like.

(4) A body weight decrease suppressant.

(5) An agent for the prophylaxis or treatment of prostate hypertrophy (that decreases the prostate weight).

(6) An agent for the prophylaxis or treatment of amyotrophy.

(7) An agent for reducing prostate weight.

(8) An agent for the prophylaxis or treatment of muscle loss caused by diseases (e.g., muscular dystrophy, muscular atrophy, X-linkage spinal cord medulla oblongata muscular atrophy (SBMA), cachexia, malnutrition, Hansen's disease, diabetes, renal disease, COPD (chronic obstructive pulmonary diseases), cancer, terminal renal failure, sarcopenia (loss of muscle due to advancing age), emphysema, osteomalacia, HIV infection, AIDS, cardiomyopathy and the like).

(9) A suppressant of loss of muscle strength in postmenopausal female.

(10) A suppressant of bone mineral density of postmenopausal female.

(11) A suppressant of hot flash (e.g., glow, sweating and the like) in postmenopausal female.

(12) An agent for reducing the side effects of LHRH modulators such as LHRH agonists (leuprorelin, goserelin, buserelin, nafarelin, triptorelin, gonadorelin and the like), LHRH antagonists (ganirelix, cetrorelix, antarelix, abarelix, sufugolix and the like) and the like.

(13) A suppressant of loss of muscle strength after administration of a pharmaceutical agent such as an LHRH modulator and the like.

(14) A suppressant of decreased bone mineral density after administration of a pharmaceutical agent such as an LHRH modulator and the like.

(15) A suppressant of hot flash (e.g., glow, sweating and the like) after administration of a pharmaceutical agent such as an LHRH modulator and the like.

In addition, the compound of the present invention shows effect as a frailty suppressant, a muscle strength enhancer or a muscle increasing agent while using as an agent for the prophylaxis or treatment of prostate hypertrophy or an agent for reducing the weight of the prostate. Accordingly, it is expected to shorten the period of rehabilitation without leaving aged inpatients bedridden. Without the side effect of increasing the weight of the prostate, it is expected to provide an agent for the prophylaxis or treatment of prostate cancer in patients with high possibility of prostate cancer. Without the side effect of virilization, moreover, it can be applied to female, and is expected to provide a suppressant of loss of muscle strength or bone mineral density loss in postmenopausal female, or a suppressant of hot flash (glow, sweating etc.) in postmenopausal female. Furthermore, it also is expected as an agent for reducing the side effects of LHRH agonists (leuprorelin, goserelin, buserelin, nafarelin, triptorelin, gonadorelin and the like), and LHRH antagonists (ganirelix, cetrorelix, antarelix, abarelix, sufugolix and the like), a

suppressant of loss of muscle strength or bone mineral density loss after administration of these pharmaceutical agents, or a suppressant of hot flash (glow, sweating and the like) after administration of these pharmaceutical agents.

The compound of the present invention achieves growth inhibition and cell death by conversely placing an excessive stimulation on cancer that has acquired resistance to a hormone treatment by being hypersensitive to androgen. Thus, it can be used as an agent for the prophylaxis or treatment of, from various cancers, breast cancer, prostate cancer, endometrial cancer, cancer of the uterine cervix, ovarian cancer, urinary bladder cancer, thyroid cancer, bone tumor and penile cancer, that acquired hormone resistance, and is particularly useful as an agent for the prophylaxis or treatment of prostate cancer.

As hormone resistant cancer, for example, LHRH derivative resistant cancer, preferably LHRH agonist resistant cancer can be mentioned.

The compound of the present invention shows low toxicity and can be used as a pharmaceutical agent as it is, or as a pharmaceutical composition in admixture with a commonly known pharmaceutically acceptable carrier etc. in mammals (e.g., humans, horses, bovines, dogs, cats, rats, mice, rabbits, pigs, monkeys, and the like).

In addition to the compound of the present invention, said pharmaceutical composition may contain other active ingredients, e.g., the following hormonal therapeutic agents, anticancer agent (e.g., chemotherapeutic agents, immunotherapeutic agents, or pharmaceutical agents inhibiting the action of cell growth factors or cell growth factor receptors), antiemetic and the like.

As a pharmaceutical agent for mammals such as humans, the compound of the present invention can be administered orally in the form of, for example, tablets, capsules (including soft capsules and microcapsules), powders, granules and the like, or parenterally in the form of injections, suppositories, pellets

and the like. Examples of the "parenteral administration route" include intravenous, intramuscular, subcutaneous, intra-tissue, intranasal, intradermal, instillation, intracerebral, intrarectal, intravaginal, intraperitoneal, intratumoral, juxtaposition of tumor and administration directly to the lesion.

The dose of the compound of the present invention varies depending on the route of administration, symptoms, etc. For example, when it is administered orally as an anticancer agent to a patient (body weight 40 to 80 kg) with breast cancer or prostate cancer, its dose is, for example, 0.1 to 200 mg/kg body weight per day, preferably 1 to 100 mg/kg body weight per day, and more preferably 1 to 50 mg/kg body weight per day. This amount may be administered once or in 2 to 3 divided portions daily.

The compound of the present invention can be orally or parenterally administered in the form of a solid dosage form such as tablet, capsule, granule, powder and the like; or a liquid preparation such as syrup, injection and the like, by admixing with a pharmaceutically acceptable carrier.

As a pharmaceutically acceptable carrier, various organic or inorganic carrier substances conventionally used as preparation materials can be used. For example, excipient, lubricant, binder and disintegrant for solid preparations, solvent, solubilizing agents, suspending agent, isotonicity agent, buffer and soothing agent for liquid preparations and the like can be mentioned. Where necessary, preparation additives such as preservatives, antioxidants, colorants, sweetening agents and the like can be used.

Preferable examples of the excipient include lactose, sucrose, D-mannitol, starch, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid and the like.

Preferable examples of the lubricant include magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica and the like.

Preferable examples of the binder include crystalline cellulose, sucrose, D-mannitol, dextrin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone and the like.

Preferable examples of the disintegrant include starch, carboxymethylcellulose, calcium carboxymethylcellulose, croscarmellose sodium, sodium carboxymethyl starch and the like.

Preferable examples of the solvent include water for injection, alcohol, propylene glycol, macrogol, sesame oil, corn oil and the like.

Preferable examples of the solubilizing agent s include polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, trisaminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate and the like.

Preferable examples of the suspending agent include surfactants such as stearyltriethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl aminopropionate, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glyceryl monostearate and the like; hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose and the like; and the like.

Preferable examples of the isotonicity agent include sodium chloride, glycerol, D-mannitol and the like.

Preferable examples of the buffer include buffers such as phosphate, acetate, carbonate, citrate and the like; and the like.

Preferable examples of the soothing agent include benzyl alcohol and the like.

Preferable examples of the preservative include paraoxybenzoates, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid and the like.

Preferable examples of the antioxidant include sulfite, ascorbic acid and the like.

A pharmaceutical composition can be produced according to a conventional method by adding the compound of the present

invention generally in a proportion of 0.1 to 95% (w/w) relative to the total amount of the preparation, though subject to change depending on the dosage form, administration method, carrier and the like.

In addition, a combination of (1) administration of an effective amount of a compound of the present invention and (2) 1 to 3 selected from the group consisting of (i) administration of an effective amount of other anticancer agents, (ii) administration of an effective amount of other hormonal therapeutic agents and (iii) non-drug therapy can prevent and/or treat cancer more effectively. As the non-drug therapy, for example, surgery, hypertensive chemical therapy using angiotensin II and the like, radiotherapy, gene therapy, thermotherapy, cryotherapy, laser cauterization, and the like are used, and two or more of these may be combined.

For example, the compound of the present invention can be used in combination with other hormonal therapeutic agents, other anti-cancer agents (e.g., chemotherapeutic agent, immunotherapeutic agent (including vaccine), antibody, gene therapy drugs, pharmaceutical agents inhibiting the action of cell growth factors and receptors thereof, pharmaceutical agents inhibiting angiogenesis), antiemetics and the like (hereinafter to be abbreviated as concomitant drug).

While the compound of the present invention exhibits excellent anticancer action even when used as a simple agent, its effect can be still more enhanced or QOL of patients can be improved by using it in combination with one or more of the concomitant drug(s) mentioned above (multi-agent co-administration).

Examples of the "hormonal therapeutic agents" include fosfestrol, diethylstylbestrol, chlorotrianisene, medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, chlormadinone acetate, cyproterone acetate, danazol, dienogest, asoprisnil, allylestrenol, gestrinone, nomegestrol, tadenan, mepartricin, raloxifene, ormeloxifene, levormeloxifene, anti-estrogen (e.g.,

tamoxifen citrate, toremifene citrate etc.), ER down-regulator(for example, fulvestrant etc.), human postmenopausal gonadotropin, follitropin, pill preparation, mepitiostane, testrolactone, aminoglutethimide, LH-RH derivative (e.g., LH-RH agonist (e.g., goserelin acetate, buserelin, leuprorelin etc.), LH-RH antagonist), droloxifene, epitiostanol, ethinylestradiol sulfonate, aromatase inhibitor (e.g., fadrozole hydrochloride, anastrozole, letrozole, exemestane, vorozole, formestane etc.), anti-androgens (e.g., flutamide, bicalutamide, nilutamide etc.), 5α-reductase inhibitor (e.g., finasteride, dutasteride, epristeride etc.), corticosteroid (e.g., dexamethasone, prednisolone, betamethasone, triamcinolone etc.), androgen synthesis inhibitor (e.g., abiraterone etc.), retinoid and drugs that retard retinoid metabolism (e.g., liarozole etc.) and the like. Preferred is LH-RH derivative.

Examples of the "chemotherapeutic agents" include alkylating agent, metabolic antagonist, antitumor antibiotics, plant-derived antitumor agent, other chemotherapeutic agents and the like.

Examples of the "alkylating agent" include nitrogen mustard, nitrogen mustard-N-oxide hydrochloride, chlorambutyl, cyclophosphamide, ifosfamide, thiotepa, carboquone, improsulfan tosylate, busulfan, nimustine hydrochloride, mitobronitol, melphalan, dacarbazine, ranimustine, sodium estramustine phosphate, triethylenemelamine, carmustine, lomustine, streptozocin, pipobroman, etoglucid, carboplatin, cisplatin, miboplatin, nedaplatin, oxaliplatin, altretamine, ambamustine, dibrospidium hydrochloride, fotemustine, prednimustine, pumitepa, ribomustin, temozolomide, treosulphan, trophosphamide, zinostatin stimalamer, carboquone, adozelesin, cystemustine, bizelesin, and the like.

Examples of the "antimetabolites" include mercaptopurine, 6-mercaptopurine riboside, thioinosine, methotrexate, enocitabine, cytarabine, cytarabine ocfosfate, ancitabine hydrochloride, 5-FU drugs (e.g., fluorouracil, tegafur, UFT,

doxifluridine, carmofur, gallocitabine, emitefur etc.), aminopterine, leucovorin calcium, tabloid, butocin, folinate calcium, levofolinate calcium, cladribine, emitefur, fludarabine, gemcitabine, hydroxycarbamide, pentostatin, piritrexim, idoxuridine, mitoguazone, thiazophrine, ambamustine and the like.

Examples of the "antitumor antibiotics" include actinomycin D, actinomycin C, mitomycin C, chromomycin A3, bleomycin hydrochloride, bleomycin sulfate, peplomycin sulfate, daunorubicin hydrochloride, doxorubicin hydrochloride, aclarubicin hydrochloride, pirarubicin hydrochloride, epirubicin hydrochloride, neocarzinostatin, mithramycin, sarcomycin, carzinophilin, mitotane, zorubicin hydrochloride, mitoxantrone hydrochloride, idarubicin hydrochloride and the like.

Examples of the "plant-derived antitumor agent" include etoposide, etoposide phosphate, vinblastine sulfate, vincristine sulfate, vindesine sulfate, teniposide, paclitaxel, docetaxel, DJ-927, vinorelbine, irinotecan, topotecan and the like.

Examples of the "other chemotherapeutic agents" include sobuzoxane and the like.

Examples of the "immunotherapeutic agent (BRM)" include picibanil, krestin, schizophyllan, lentinan, ubenimex, interferon, interleukin, macrophage colony stimulating factor, granulocyte colony stimulating factor, erythropoietin, lymphotoxin, Corynebacterium parvum, levamisole, polysaccharide K, procodazole and the like. As the vaccine, BCG vaccine, PROVENGE, Onyvax-P, PROSTVAC-VF, GVAX, DCVax-Prostate, SAPOIMMUNE, VPM-4-001 and the like are used.

Examples of the "antibody" include an antibody to EpiCAM, an antibody to PSCA, and an antibody to PSMA.

The "growth factor" in said "pharmaceutical agents inhibiting the action of cell growth factors or cell growth factor receptors" may be any as long as it promotes cell proliferation, which is normally peptide having a molecular weight of not more than 20,000 that is capable of exhibiting its activity at low concentrations by binding to a receptor.

Examples thereof include (1) EGF (epidermal growth factor) or substances possessing substantially the same activity as it [e.g., EGF, heregulin TGF-α, HB-EGF etc.], (2) insulin or substances possessing substantially the same activity as it [e.g., insulin, IGF (insulin-like growth factor)-1, IGF-2, and the like], (3) FGF (fibroblast growth factor) or substances possessing substantially the same activity as it [e.g., acidic FGF, basic FGF, KGF (keratinocyte growth factor), FGF-10, and the like], (4) other cell growth factors [e.g., CSF (colony stimulating factor), EPO (erythropoietin), IL-2 (interleukin-2), NGF (nerve growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), TGFβ (transforming growth factor β), HGF (hepatocyte growth factor), VEGF (vascular endothelial cell growth factor), and the like], and the like.

Examples of the "growth factor receptors" include any receptors capable of binding to the aforementioned cell growth factors, such as EGF receptor, HER2, HER3 and HER4 belonging to the same family as that of EGF receptor, insulin receptor, IGF receptor, FGF receptor-1, FGF receptor-2, and the like.

Examples of the "pharmaceutical agents inhibiting the action of cell growth factors and receptors thereof" include trastuzumab (Herceptin (trademark); HER2 antibody), imatinib mesylate, ZD1839, cetuximab, gefitinib, erlotinib and the like.

Examples of the "pharmaceutical agents inhibiting angiogenesis" include antibodies to VEGF (e.g., bevacizumab), antibodies to VEGF receptors, VEGF receptor kinase inhibitors (e.g., SU11248 etc.), PDGF receptor kinase inhibitors, Tie2 kinase inhibitors, thalidomide and the like.

In addition to the aforementioned drugs, L-asparaginase, aceglatone, procarbazine hydrochloride, protoporphyrin-cobalt complex salt, mercuric hematoporphyrin-sodium, differentiation inducer (e.g., retinoid, vitamin D etc.), α-blocker (e.g., tamsulosin hydrochloride, naftopidil, urapidil, alfuzosin, terazosin, prazosin, silodosin etc.) serine/threonine kinase inhibitor, endothelin receptor antagonist (e.g., atrasentan

etc.), proteasome inhibitor (e.g., bortezomib etc.), Hsp90 inhibitor (e.g., 17-AAG etc.), spironolactone, minoxidil, 11α-hydroxyprogesterone, and bone resorption inhibitory. metastasis suppressing agent (e.g., zoledronic acid, alendronic acid, pamidronic acid, etidronic acid, ibandronic acid, clodronic acid) can also be used.

As the "antiemetic", gastric motility enhancers such as 5-$HT_3$ antagonist such as ondansetron, tropisetron hydrochloride, azasetron, ramosetron, granisetron, dolasetron mesylate, palonosetron and the like, 5-$HT_4$ antagonists such as domperidone, mosapride, metoclopramide and the like, and the like; gastrointestinal tract motility regulators such as trimebutine and the like; phenothiazine pharmaceutical agents such as prochlorperazine maleate, promethazine, thiethylperazine and the like; tranquilizers such as haloperidol, chlorpromazine phenolphthalinate, diazepam, droperidol and the like; steroids such as dexamethasone, prednisolone, betamethasone, triamcinolone and the like; as well as dimethylhydrin acid, diphenhydramine, hyoscine, hyoscine hydrobromide, tetrabenazine and the like can be used.

As the aforementioned LH-RH derivative, an LH-RH derivative or a salt thereof effective for hormone dependent disease, particularly sex hormone dependent disease such as sex hormone dependent cancer (e.g., prostate cancer, uterine cancer, breast cancer, pituitary gland tumor, liver cancer and the like), prostate hypertrophy, endometriosis, hysteromyoma, precocious puberty, dysmenorrhea, amenorrhea, premenstrual syndrome, polycystic ovary syndrome and the like and contraception (or infertility when rebound effect after cessation of the drug is used) are used. In addition, an LH-RH derivative or a salt thereof effective for benignant or malignant tumor, which is sex hormone independent but LH-RH sensitive, and the like is also used.

Specific examples of the LH-RH derivative or a salt thereof include peptides described in Treatment with GnRH

analogs: Controversies and perspectives (The Parthenon Publishing Group Ltd., published in 1996), JP-A-3-503165, JP-A-3-101695, JP-A-7-97334, JP-A-8-259460 and the like.

Examples of the LH-RH derivative include an LH-RH agonist and an LH-RH antagonist. As the LH-RH antagonist, for example, physiologically active peptide represented by the formula
X-D2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-A-B-Leu-C-Pro-DAlaNH$_2$
wherein X is N(4H$_2$-furoyl)Gly or NAc, A is a residue selected from NMeTyr, Tyr, Aph(Atz) and NMeAph(Atz), B is a residue selected from DLys(Nic), DCit, DLys(AzaglyNic), DLys(AzaglyFur), DhArg(Et$_2$), DAph(Atz) and DhCi, and C is Lys(Nisp), Arg or hArg(Et$_2$), or a salt thereof and the like are used, particularly preferably abarelix, ganirelix, cetrorelix, 5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-6-[4-(3-methoxyureido)phenyl]-3-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione, 5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-6-[4-(3-ethylureido)phenyl]-3-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione, 5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2,6-difluorobenzyl)-6-[4-(3-ethylureido)phenyl]-3-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione hydrochloride and the like are used.

As the LH-RH agonist, for example, physiologically active peptides represented by the formula
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z
wherein Y is a residue selected from DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal and DHis(ImBzl), and Z is NH-C$_2$H$_5$ or Gly-NH$_2$, or a salt thereof and the like are used. For example, they are goserelin acetate, buserelin and the like. Particularly, peptide wherein Y is DLeu and Z is NH-C$_2$H$_5$ (i.e., peptide A represented by 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C$_2$H$_5$; leuprorelin) or a salt thereof (e.g., acetate) is preferable.

When the amino acid, peptide, protecting group and the like of the polypeptide described in the present specification are indicated using abbreviations, they are based on the abbreviations according to the IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature or conventional abbreviations in the

field. When an optical isomer due to amino acid is present, it means an L form unless otherwise specified.

Examples of the abbreviations are as follows.

Abu : aminobutyric acid

Aibu : 2-aminobutyric acid

Ala : alanine

Arg : arginine

Gly : glycine

His : histidine

Ile : isoleucine

Leu : leucine

Met : methionine

Nle : norleucine

Nval : norvaline

Phe : phenylalanine

Phg : phenylglycine

Pro : proline

(Pyr)Glu : pyroglutamic acid

Ser : serine

Thr : threonine

Trp : tryptophan

Tyr : tyrosine

Val : valine

D2Nal: D-3-(2-naphthyl)alanine residue

DSer(tBu): O-tert-butyl-D-serine

DHis(ImBzl): $N^{im}$-benzyl-D-histidine

PAM : phenylacetamidomethyl

Boc : t-butyloxycarbonyl

Fmoc : 9-fluorenylmethyloxycarbonyl

Cl-Z : 2-chloro-benzyloxycarbonyl

Br-Z : 2-bromo-benzyloxycarbonyl

Bzl : benzyl

$Cl_2$-Bzl: 2,6-dichlorobenzyl

Tos : p-toluenesulfonyl

HONb : N-hydroxy-5-norbornane-2,3-dicarboxyimide

HOBt : 1-hydroxybenzotriazole

HOOBt: 3-hydroxy-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazine

MeBzl: 4-methylbenzyl

Bom : benzyloxymethyl

Bum : t-butoxy methyl

Trt : trityl

DNP : dinitrophenyl

DCC : N,N'-dicyclohexylcarbodiimide

Of the aforementioned drugs, preferable concomitant drugs are an LH-RH agonist (e.g., goserelin acetate, buserelin, leuprorelin etc.) and the like.

When using the compound of the present invention and a concomitant drug in combination, the administration time of the compound of the present invention and the concomitant drug is not restricted, and the compound of the present invention or the concomitant drug can be administered to an administration subject simultaneously, or may be administered at different times. The dosage of the concomitant drug may be determined according to the dose clinically used, and can be appropriately selected depending on an administration subject, administration route, disease, combination and the like.

The administration mode of the compound of the present invention and the concomitant drug is not particularly limited, and the compound of the present invention and the concomitant drug only need to be combined on administration. Examples of such administration mode include the following:

(1) administration of a single preparation obtained by simultaneously processing the compound of the present invention and the concomitant drug, (2) simultaneous administration of two kinds of preparations of the compound of the present invention and the concomitant drug, which have been separately produced, by the same administration route, (3) administration of two kinds of preparations of the compound of the present invention and the concomitant drug, which have been separately produced, by the same administration route in a staggered manner, (4)

simultaneous administration of two kinds of preparations of the compound of the present invention and the concomitant drug, which have been separately produced, by different administration routes, (5) administration of two kinds of preparations of the compound of the present invention and the concomitant drug, which have been separately produced, by different administration routes in a staggered manner (e.g., administration in the order of the compound of the present invention and the concomitant drug, or in the reverse order) and the like. In the following, these administration modes are collectively abbreviated as the concomitant drug of the present invention.

The concomitant drug of the present invention has low toxicity, and for example, the compound of the present invention and/or the above-mentioned concomitant drug can be mixed, according to a method known *per se*, with a pharmacologically acceptable carrier to give pharmaceutical compositions, such as tablets (including sugar-coated tablet, film-coated tablet), powders, granules, capsules (including soft capsule), solutions, injections, suppositories, sustained release agents and the like, which can be safely administered orally or parenterally (e.g., local, rectum, vein, and the like). An injection can be administered intravenously, intramuscularly, subcutaneously, into the organ, intranasally, intradermally, by instillation, intracerebrally, intrarectally, vaginally and intraperitoneally, intratumorally, proximally to the tumor and the like, or directly to the lesion.

As a pharmacologically acceptable carrier which may be used for producing the concomitant drug of the present invention, those similar to the aforementioned pharmacologically acceptable carriers that can be used for the pharmaceutical composition of the present invention can be used.

The compounding ratio of the compound of the present invention to the concomitant drug in the combination agent of the present invention can be appropriately selected depending on an administration subject, administration route, diseases and

the like.

For example, the content of the compound of the present invention in the combination agent of the present invention differs depending on the form of a preparation, and usually is from about 0.01 to 100% by weight, preferably from about 0.1 to 50% by weight, further preferably from about 0.5 to 20% by weight, based on the entire preparation.

The content of the concomitant drug in the combination agent of the present invention differs depending on the form of a preparation, and usually is from about 0.01 to 100% by weight, preferably from about 0.1 to 50% by weight, further preferably from about 0.5 to 20% by weight, based on the entire preparation.

The content of additives such as carrier and the like in the combination agent of the present invention differs depending on the form of a preparation, and usually from about 1 to 99.99% by weight, preferably from about 10 to 90% by weight, based on the entire preparation.

In the case when the compound of the present invention and the concomitant drug are separately prepared respectively, the same contents may be adopted.

These preparations can be produced by a method known *per se* usually used in a preparation process.

For example, the compound of the present invention and the concomitant drug can be made into an aqueous injection together with a dispersing agent (e.g., Tween 80 (manufactured by Atlas Powder, US), HCO 60 (manufactured by Nikko Chemicals), polyethylene glycol, carboxymethylcellulose, sodium alginate, hydroxypropylmethylcellulose, dextrin and the like), a stabilizer (e.g., ascorbic acid, sodium pyrosulfite, and the like), a surfactant (e.g., Polysorbate 80, macrogol and the like), a solubilizer (e.g., glycerin, ethanol and the like), a buffer (e.g., phosphoric acid and alkali metal salt thereof, citric acid and alkali metal salt thereof, and the like), an isotonizing agent (e.g., sodium chloride, potassium chloride, mannitol, sorbitol, glucose and the like), a pH regulator (e.g.,

hydrochloric acid, sodium hydroxide and the like), a preservative (e.g., ethyl parahydroxybenzoate, benzoic acid, methylparaben, propylparaben, benzyl alcohol and the like), a dissolving agent (e.g., conc. glycerin, meglumine and the like), a solubilizing agent (e.g., propylene glycol, sucrose and the like), a soothing agent (e.g., glucose, benzyl alcohol and the like), and the like, or can be dissolved, suspended or emulsified in a vegetable oil such as olive oil, sesame oil, cotton seed oil, corn oil and the like or a solubilizing agent such as propylene glycol and prepared into an oily injection, whereby an injection is afforded.

To produce a preparation for oral administration, an excipient (e.g., lactose, sucrose, starch and the like), a disintegrating agent (e.g., starch, calcium carbonate and the like), a binder (e.g., starch, gum Arabic, carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxpropylcellulose and the like), a lubricant (e.g., talc, magnesium stearate, polyethylene glycol 6000 and the like) and the like, for example, can be added to the compound of the present invention or the concomitant drug, according to a method known *per se*, and the mixture can be compression-molded, then if desirable, the molder product can be coated by a method known *per se* for the purpose of masking of taste, enteric property or durability, to obtain a preparation for oral administration. As the coating agent, for example, hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyoxyethylene glycol, Tween 80, Pluronic F68, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethylcellulose acetate succinate, Eudoragit (methacrylic acid·acrylic acid copolymer, manufactured by Rohm, DE), pigment (e.g., iron oxide red, titanium dioxide, etc.) and the like can be used. The preparation for oral administration may be any of a immediate-release preparation and a sustained release preparation.

For example, to give a suppository, the compound of the present invention and the concomitant drug can be made into an oily or aqueous solid, semisolid or liquid suppository according to a method known *per se*. As the oily substrate to be used for the aforementioned composition, for example, glycerides of higher fatty acids [e.g., cacao butter, Witepsols (manufactured by Dynamit Nobel, Germany), etc.], medium chain fatty acid [e.g., Miglyols (manufactured by Dynamit Nobel, Germany), etc.], or vegetable oils (e.g., sesame oil, soybean oil, cotton seed oil and the like), and the like are listed. Further, as the aqueous substrate, for example, polyethylene glycols, propylene glycol are listed, and as the aqueous gel substrate, for example, natural gums, cellulose derivatives, vinyl polymers, acrylic acid polymers and the like are listed.

As the above-mentioned sustained release preparation, sustained release microcapsules and the like are used.

The sustained release microcapsule can be produced by a method known *per se* and, for example, a sustained-release preparation such as the one shown in the following [2] is preferably formed and administered.

The compound of the present invention is preferably molded into an oral administration preparation such as a solid preparation (e.g., powder, granule, tablet, capsule) and the like, or molded into a rectal administration preparation such as a suppository. Particularly, an oral administration preparation is preferable.

The concomitant drug can be made into the above-mentioned drug form depending on the kind of the drug.

[1] An injection of the compound of the present invention or the concomitant drug, and preparation thereof, [2] a sustained release preparation or immediate-release preparation of the compound of the present invention or the concomitant drug, and preparation thereof, [3] a sublingual, buccal or intraoral quick integrating agent of the compound of the present invention

or the concomitant drug, and preparation thereof, will be specifically described in the following.

[1] Injection and preparation thereof

An injection prepared by dissolving the compound of the present invention or the concomitant drug into water is preferable. This injection may be allowed to contain a benzoate and/or salicylate.

The injection is obtained by dissolving the compound of the present invention or the concomitant drug, and if desirable, a benzoate and/or salicylate, into water.

As the above-mentioned salts of benzoic acid and salicylic acid, for example, salts of alkali metals such as sodium, potassium and the like, salts of alkaline earth metals such as calcium, magnesium and the like, ammonium salts, meglumine salts, salts with organic acid salts such as tromethamol and the like, etc. are used.

The concentration of the compound of the present invention or the concomitant drug in an injection is from 0.5 to 50 w/v%, preferably from about 3 to 20 w/v%. The concentration of a benzoate or/and salicylate is from 0.5 to 50 w/v%, preferably from about 3 to 20 w/v%.

Into this injection, additives usually used in an injection, for example, a stabilizer (e.g., ascorbic acid, sodium pyrosulfite and the like), a surfactant (e.g., Polysorbate 80, macrogol and the like), a solubilizer (e.g., glycerin, ethanol and the like), a buffer (e.g., phosphoric acid and alkali metal salt thereof, citric acid and alkali metal salt thereof, and the like), an isotonizing agent (e.g., sodium chloride, potassium chloride and the like), a dispersing agent (e.g., hydroxypropylmethylcellulose, dextrin), a pH regulator (e.g., hydrochloric acid, sodium hydroxide and the like), a preservative (e.g., ethyl parahydroxybenzoate, benzoic acid and the like), a dissolving agent (e.g., conc. glycerin, meglumine and the like), a solubilizing agent (e.g., propylene glycol, sucrose and the like), a soothing agent (e.g., glucose, benzyl

alcohol and the like), and the like, can be appropriately blended. These additives are generally blended in a proportion usually used in an injection.

It is advantageous that pH of an injection is controlled from pH 2 to 12, preferably from pH 2.5 to 8.0 by addition of a pH regulator.

An injection is obtained by dissolving the compound of the present invention or the concomitant drug and if desirable, a benzoate and/or a salicylate, and if necessary, the above-mentioned additives into water. These may be dissolved in any order, and can be appropriately dissolved in the same manner as in a conventional method of producing an injection.

An aqueous solution for injection is advantageously heated, alternatively, for example, filter sterilization, high pressure heat sterilization and the like can be conducted in the same manner as for a usual injection, to provide an injection.

It is advantageous that an aqueous solution for injection be subjected to high pressure heat sterilization at 100 to 121°C for 5 to 30 min.

Further, a preparation endowed with an antibacterial property of a solution may also be produced so that it can be used as a preparation which is divided and administered multiple-times.

[2] Sustained release preparation or immediate-release preparation, and preparation thereof

A sustained release preparation is preferable, which is obtained, if desirable, by coating a nucleus containing the compound of the present invention or the concomitant drug with a film agent such as a water-insoluble substance, swellable polymer and the like. For example, a sustained release preparation for oral administration of once administration per day is preferable.

As the water-insoluble substance used in a film agent, there are listed, for example, cellulose ethers such as ethylcellulose, butylcellulose and the like, cellulose esters

such as cellulose acetate, cellulose propionate and the like, polyvinyl esters such as polyvinyl acetate, polyvinyl butyrate and the like, acrylic acid/methacrylic acid copolymers, methyl methacrylate copolymers, ethoxyethyl methacrylate/cinnamoethyl methacrylate/aminoalkyl methacrylate copolymers, polyacrylic acid, polymethacrylic acid, methacrylic acid alkylamide copolymers, poly(methyl methacrylate), polymethacrylates, polymethacrylamides, aminoalkyl methacrylate copolymers, poly(methacrylic anhydride), glycidyl methacrylate copolymers, particularly, acrylic acid-based polymers such as Eudoragit (Rohm Pharma) such as Eudoragit RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO (ethyl acrylate/methyl methacrylate/trimethylammoniumethyl methacrylate chloride copolymer), Eudoragit NE-30D (methyl methacrylate/ethyl acrylate copolymer), and the like, hydrogenated oils such as hydrogenated castor oil (e.g., Lubri wax (Freund Corporation) and the like) and the like, waxes such as carnauba wax, glycerin fatty acid ester, paraffin and the like, polyglycerin fatty esters, and the like.

As the swellable polymer, polymers having an acidic dissociating group and showing pH dependent swell are preferable, and polymers having an acidic dissociating group, which manifest small swelling in acidic regions such as in stomach and large swelling in neutral regions such as in small intestine and large intestine, are preferable.

As such a polymer having an acidic dissociating group and showing pH dependent swell, cross-linkable polyacrylic acid polymers such as, for example, Carbomer 934P, 940, 941, 974P, 980, 1342 and the like, polycarbophil, calcium polycarbophil (last two are manufactured by BF Goodrich), Hiviswako 103, 104, 105, 304 (all are manufactured by Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), and the like, are listed.

The film agent used in a sustained release preparation may further contain a hydrophilic substance.

As the hydrophilic substance, for example, polysaccharides which may contain a sulfate group such as pullulan, dextrin, alkali metal alginate and the like, polysaccharides having hydroxyalkyl or carboxyalkyl such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose sodium and the like, methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol and the like can be mentioned.

The content of a water-insoluble substance in the film agent of a sustained release preparation is from about 30 to about 90% (w/w), preferably from about 35 to about 80% (w/w), further preferably from about 40 to about 75% (w/w), the content of a swellable polymer is from about 3 to about 30% (w/w), preferably from about 3 to about 15% (w/w). The film agent may further contain a hydrophilic substance, and in which case, the content of a hydrophilic substance in the film agent is about 50% (w/w) or less, preferably about 5 to 40% (w/w), further preferably from about 5 to 35% (w/w). This % (w/w) indicates % by weight based on a film agent composition which is obtained by removing a solvent (e.g., water, lower alcohols such as methanol, ethanol and the like) from a film agent solution.

The sustained release preparation is produced by preparing a nucleus containing a drugs as exemplified below, then, coating the resulted nucleus with a film agent solution prepared by heat-solving a water-insoluble substance, swellable polymer and the like or by dissolving or dispersing it in a solvent.

I. Preparation of nucleus containing drug

The form of nucleus containing a drug to be coated with a film agent (hereinafter, sometimes simply referred to as nucleus) is not particularly restricted, and preferably, the nucleus is formed into particles such as a granule or fine particle.

When the nucleus is composed of granules or fine particles, the average particle size thereof is preferably from about 150 to about 2000 μm, further preferably, from about 500 to about 1400 μm.

Preparation of the nucleus can be effected by a usual production method. For example, a suitable excipient, binding agent, disintegrating agent, lubricant, stabilizer and the like are mixed with a drug, and the mixture is subjected to a wet extrusion granulating method, fluidized bed granulating method or the like, to prepare a nucleus.

The content of drugs in a nucleus is from about 0.5 to about 95% (w/w), preferably from about 5.0 to about 80% (w/w), further preferably from about 30 to about 70% (w/w).

As the excipient contained in the nucleus, for example, saccharides such as sucrose, lactose, mannitol, glucose and the like, starch, crystalline cellulose, calcium phosphate, corn starch and the like are used. Among them, crystalline cellulose, corn starch are preferable.

As the binding agent, for example, polyvinyl alcohol, hydroxypropylcellulose, polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, Pluronic F68, gum Arabic, gelatin, starch and the like are used. As the disintegrating agent, for example, carboxymethylcellulose calcium (ECG505), croscarmelose sodium (Ac-Di-Sol), crosslinked polyvinylpyrrolidone (Crospovidone), low substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) and the like are used. Among them, hydroxypropylcellulose, polyvinylpyrrolidone, lower substituted hydroxypropylcellulose are preferable. As the lubricant and coagulation inhibitor, for example, talc, magnesium stearate and inorganic salts thereof are used, and as the lubricant, polyethylene glycol and the like are used. As the stabilizer, acids such as tartaric acid, citric acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid and the like, are used.

A nucleus can also be prepared by, in addition to the above-mentioned, for example, a rolling granulation method in which a drug or a mixture of a drug with an excipient, lubricant and the like are added portionwise onto an inert carrier particle which is the core of the nucleus while spraying a binder dissolved in a suitable solvent such as water, lower alcohol (e.g., methanol, ethanol and the like) and the like, a

pan coating method, a fluidized bed coating method or a melt granulating method. As the inert carrier particle, for example, those made of sucrose, lactose, starch, crystalline cellulose or waxes can be used, and the average particle size thereof is preferably from about 100 μm to about 1500 μm.

For separating a drug contained in a nucleus and a film agent, the surface of the nucleus may be coated with a protective agent. As the protective agent, for example, the above-mentioned hydrophilic substances, water-insoluble substances and the like are used. As the protective agent, preferably polyethylene glycol, and polysaccharides having hydroxyalkyl or carboxyalkyl are used, more preferably, hydroxypropylmethylcellulose and hydroxypropylcellulose are used. The protective agent may contain, as stabilizer, acids such as tartaric acid, citric acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid and the like, and lubricants such as talc and the like. When the protective agent is used, the coating amount is from about 1 to about 15% (w/w), preferably from about 1 to about 10% (w/w), further preferably from about 2 to about 8% (w/w), based on the nucleus.

The protective agent can be coated by a usual coating method, and specifically, the protective agent can be coated by spray-coating the nucleus, for example, by a fluidized bed coating method, pan coating method and the like.

II. Coating of nucleus with film agent

A nucleus obtained in the above-mentioned step I is coated with a film agent solution obtained by heat-solving the above-mentioned water-insoluble substance and pH-dependent swellable polymer, and a hydrophilic substance, or by dissolving or dispersing them in a solvent, to give a sustained release preparation.

As the method for coating a nucleus with a film agent solution, for example, a spray coating method and the like are listed.

The composition ratio of a water-insoluble substance, swellable polymer or hydrophilic substance in a film agent solution is appropriately selected so that the contents of these components in a coated film are the above-mentioned contents, respectively.

The coating amount of a film agent is from about 1 to about 90% (w/w), preferably from about 5 to about 50% (w/w), further preferably from about 5 to about 35% (w/w), based on a nucleus (not including coating amount of protective agent).

As the solvent in a film agent solution, water or an organic solvent can be used alone or in admixture thereof. In the case of use in admixture, the mixing ratio of water to an organic solvent (water/organic solvent: by weight) can be varied in the range from 1 to 100%, and is preferably from 1 to about 30%. The organic solvent is not particularly restricted providing it dissolves a water-insoluble substance, and for example, lower alcohols such as methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, n-butyl alcohol and the like, lower alkanone such as acetone and the like, acetonitrile, chloroform, methylene chloride and the like are used. Among them, lower alcohols are preferable, and ethyl alcohol and isopropyl alcohol are particularly preferable. Water, and a mixture of water with an organic solvent are preferably used as a solvent for a film agent. In this case, if necessary, an acid such as tartaric acid, citric acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid and the like may also be added into a film agent solution for stabilizing the film agent solution.

An operation of coating by spray coating can be effected by a usual coating method, and specifically, it can be performed by spray-coating a film agent solution onto a nucleus by a fluidized bed coating method, pan coating method and the like. In this case, if necessary, talc, titanium oxide, magnesium stearate, calcium stearate, light anhydrous silicic acid and the like may also be added as a lubricant, and glycerin fatty acid

ester, hydrogenated castor oil, triethyl citrate, cetyl alcohol, stearyl alcohol and the like may also be added as a plasticizer.

After coating with a film agent, if necessary, an antistatic agent such as talc and the like may be mixed.

The immediate-release preparation may be liquid (solution, suspension, emulsion and the like) or solid (particle, pill, tablet and the like). Oral agents and parenteral agents such as an injection and the like are used, and oral agents are preferable.

The immediate-release preparation, usually, may contain, in addition to an active component drug, also carriers, additives and excipients conventionally used in the production field (hereinafter, sometimes abbreviated as excipient). The preparation excipient to be used is not particularly restricted providing it is an excipient ordinarily used as a preparation excipient. For example, as the excipient for an oral solid preparation, lactose, starch, corn starch, crystalline cellulose (Avicel PH101, manufactured by Asahi Kasei Corporation, and the like), powder sugar, granulated sugar, mannitol, light anhydrous silicic acid, magnesium carbonate, calcium carbonate, L-cysteine and the like are listed, and preferably, corn starch and mannitol and the like are listed. These excipients can be used alone or in combination of two or more. The content of the excipient is, for example, from about 4.5 to about 99.4 w/w%, preferably from about 20 to about 98.5 w/w%, further preferably from about 30 to about 97 w/w%, based on the total amount of the immediate-release preparation.

The content of a drug in the immediate-release preparation can be appropriately selected in the range from about 0.5 to about 95%, preferably from about 1 to about 60% based on the total amount of the immediate-release preparation.

When the immediate-release preparation is an oral solid preparation, it usually contains, in addition to the above-mentioned components, also an integrating agent. As this integrating agent, for example, carboxymethylcellulose calcium

(ECG-505, manufactured by Gotoku Yakuhin), croscarmelose sodium (e.g., Actisol, manufactured by Asahi Kasei Corporation), crospovidone (e.g., Kollidon CL, manufactured by BASF), low substituted hydroxypropylcellulose (manufactured by Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), carboxymethylstarch (manufactured by Matsutani Kagaku K.K.), carboxymethylstarch sodium (Exprotab, manufactured by Kimura Sangyo), partially pregelatinized starch (PCS, manufactured by Asahi Kasei Corporation), and the like are used, and for example, those which disintegrate a granule by adsorbing water in contact with water, causing swelling, or making a channel between an effective ingredient constituting the nucleus and an excipient, can be used. These disintegrating agents can be used alone or in combination of two or more. The amount of the disintegrating agent to be used is appropriately selected depending on the kind and blending amount of a drug to be used, design of releasing property, and the like, and for example, from about 0.05 to about 30 w/w%, preferably from about 0.5 to about 15 w/w%, based on the total amount of the quick releasing agent.

When the immediate-release preparation is an oral solid preparation, it may further contain, in addition to the above-mentioned composition, if desired, additives conventional in solid preparations. As such an additive, there are used, for example, a binder (e.g., sucrose, gelatin, gum Arabic powder, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, pullulan, dextrin and the like), a lubricant (e.g., polyethylene glycol, magnesium stearate, talc, light anhydrous silicic acid (e.g., Aerosil (Nippon Aerosil)), a surfactant (e.g., anionic surfactants such as sodium alkylsulfate and the like, nonionic surfactants such as polyoxyethylene fatty acid ester and polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene castor oil derivatives and the like), a colorant (e.g., tar coloring matter, caramel, iron oxide red, titanium oxide, riboflavins), if necessary, an

appetizing agent (e.g., sweetening agent, flavoring agent and the like), an adsorbent, preservative, wetting agent, antistatic agent, and the like. Further, as the stabilizer, an organic acid such as tartaric acid, citric acid, succinic acid, fumaric acid and the like may also be added.

As the above-mentioned binder, hydroxypropylcellulose, polyethylene glycol and polyvinylpyrrolidone and the like are preferably used.

The immediate-release preparation can be prepared by, based on a usual technology of producing preparations, mixing the above-mentioned components, and if necessary, further kneading the mixture, and molding it. The above-mentioned mixing is conducted by generally used methods, for example, mixing, kneading and the like. Specifically, when a immediate-release preparation is formed, for example, into a particle, it can be prepared, according to the same means as in the above-mentioned method for preparing a nucleus of a sustained release preparation, by mixing the components using a vertical granulator, universal kneader (manufactured by Hata Tekkosho), fluidized bed granulator FD-5S (manufactured by Powrex Corporation), and the like, and then, granulating the mixture by a wet extrusion granulation method, fluidized bed granulation method and the like.

Thus obtained immediate-release preparation and sustained release preparation may be themselves made into preparations or made into preparations appropriately together with preparation excipients and the like, separately, by an ordinary method, then, may be administered simultaneously or may be administered in combination at any administration interval, or they may be themselves made into one oral preparation (e.g., granule, fine particle, tablet, capsule and the like) or made into one oral preparation appropriately together with preparation excipients and the like. It may also be permissible that they are made into granules or fine particles, and filled in the same capsule to be used as a preparation for oral administration.

[3] Sublingual, buccal or intraoral quick disintegrating agent and preparation thereof

Sublingual, buccal or intraoral quick disintegrating agents may be a solid preparation such as tablet and the like, or may be an oral mucosa membrane patch (film).

As the sublingual, buccal or intraoral quick disintegrating agent, a preparation containing the compound of the present invention or the concomitant drug and an excipient is preferable. It may contain also auxiliary agents such as a lubricant, isotonizing agent, hydrophilic carrier, water-dispersible polymer, stabilizer and the like. Further, for easy absorption and increased bioavailability, β-cyclodextrin or β-cyclodextrin derivatives (e.g., hydroxypropyl-β-cyclodextrin and the like) and the like may also be contained.

As the above-mentioned excipient, lactose, sucrose, D-mannitol, starch, crystalline cellulose, light anhydrous silicic acid and the like are listed. As the lubricant, magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica and the like are listed, and particularly, magnesium stearate and colloidal silica are preferable. As the isotonizing agent, sodium chloride, glucose, fructose, mannitol, sorbitol, lactose, saccharose, glycerin, urea and the like are listed, and particularly, mannitol is preferable. As the hydrophilic carrier, swellable hydrophilic carriers such as crystalline cellulose, ethylcellulose, crosslinkable polyvinylpyrrolidone, light anhydrous silicic acid, silicic acid, dicalcium phosphate, calcium carbonate and the like are listed, and particularly, crystalline cellulose (e.g., microcrystalline cellulose and the like) is preferable. As the water-dispersible polymer, gums (e.g., gum tragacanth, acacia gum, guar gum), alginates (e.g., sodium alginate), cellulose derivatives (e.g., methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose), gelatin, aqueous starch, polyacrylic acids (e.g., Carbomer), polymethacylic acid, polyvinyl alcohol, polyethylene glycol,

polyvinylpyrrolidone, polycarbophil, ascorbate palmitates and the like are listed, and hydroxypropylmethylcellulose, polyacrylic acid, alginate, gelatin, carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol and the like are preferable. Particularly, hydroxypropylmethylcellulose is preferable. As the stabilizer, cysteine, thiosorbitol, tartaric acid, citric acid, sodium carbonate, ascorbic acid, glycine, sodium sulfite and the like are listed, and particularly, citric acid and ascorbic acid are preferable.

The sublingual, buccal or intraoral quick disintegrating agent can be produced by mixing the compound of the present invention or the concomitant drug and an excipient by a method known *per se*. Further, if desired, the above-mentioned auxiliary agents such as a lubricant, isotonizing agent, hydrophilic carrier, water-dispersible polymer, stabilizer, colorant, sweetening agent, preservative and the like may be mixed. The sublingual, buccal or intraoral quick disintegrating agent is obtained by mixing the above-mentioned components simultaneously or at a time interval, then subjecting the mixture to tablet-making molding under pressure. For obtaining suitable hardness, it may also be permissible that the materials are moistened by using a solvent such as water, alcohol and the like if desired before and after the tablet making process, and after the molding, the materials are dried, to obtain a product.

In the case of molding into a mucosa membrane patch (film), the compound of the present invention or the concomitant drug and the above-mentioned water-dispersible polymer (preferably, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose), excipient and the like are dissolved in a solvent such as water and the like, and the resulted solution is cast to give a film. Further, additives such as a plasticizer, stabilizer, antioxidant, preservative, colorant, buffer, sweetening agent and the like may also be added. For imparting suitable elasticity to the film, glycols such as polyethylene glycol, propylene glycol and the like may be contained, or for enhancing adhesion of the film

to an intraoral mucosa membrane lining, a bio-adhesive polymer (e.g., polycarbophil, carbopol) may also be contained. In the casting, a solution is poured on the non-adhesive surface, spread to uniform thickness (preferably, about 10 to 1000 micron) by an application tool such as a doctor blade and the like, then, the solution is dried to form a film. It may be advantageous that thus formed film is dried at room temperature or under heat, and cut into a desired area.

As the preferable intraoral quick disintegrating agent, there are used solid quick scattering dosage form composed of a network body comprising the compound of the present invention or the concomitant drug, and an aqueous or water-diffusible carrier which is inert to the compound of the present invention or concomitant drug. This network body is obtained by sublimating a solvent from the solid composition constituted of a solution prepared by dissolving the compound of the present invention or the concomitant drug in a suitable solvent.

It is preferable that the composition of an intraoral quick disintegrating agent contains a matrix forming agent and a secondary component, in addition to the compound of the present invention or the concomitant drug.

Examples of the matrix forming agent include animal proteins or vegetable proteins such as gelatins, dextrins, soybean, wheat and psyllium seed protein and the like; rubber substances such as gum Arabic, guar gum, agar, xanthane gum and the like; polysaccharides; alginic acids; carboxymethylcelluloses; carageenans; dextrans; pectines; synthetic polymers such as polyvinylpyrrolidone and the like; substances derived from a gelatin-gum Arabic complex, and the like. Further, saccharides such as mannitol, dextrose, lactose, galactose, trehalose and the like; cyclic saccharides such as cyclodextrin and the like; inorganic salts such as sodium phosphate, sodium chloride and aluminum silicate and the like; amino acids having 2 to 12 carbon atoms such as glycine, L-alanine, L-aspartic acid, L-glutamic acid, L-hydroxyproline, L-

isoleucine, L-leucine, L-phenylalanine and the like, are contained.

One or more of the matrix forming agents can be introduced in a solution or suspension before solidification. Such as matrix forming agent may be present in addition to a surfactant, or may be present while a surfactant being excluded. The matrix forming agents aid to maintain the compound of the present invention or the concomitant drug in the solution or suspension in diffused condition, in addition to formation of the matrix.

The composition may contain secondary components such as a preservative, antioxidant, surfactant, thickening agent, colorant, pH controlling agent, flavoring agent, sweetening agent, food taste masking agent and the like. As the suitable colorant, there are listed red, black and yellow iron oxides, and FD & C dyes such as FD & C Blue 2, FD & C Red 40 and the like manufactured by Ellis and Everard. Examples of the suitable flavoring agent include mint, raspberry, licorice, orange, lemon, grapefruit, caramel, vanilla, cherry, grape flavor and combinations thereof. Examples of the suitable pH controlling agent include citric acid, tartaric acid, phosphoric acid, hydrochloric acid and maleic acid. Examples of the suitable sweetening agent include aspartame, acesulfame K and thaumatin and the like. Examples of the suitable food taste masking agent include sodium bicarbonate, ion exchange resin, cyclodextrin-inclusion compounds, adsorbent substances and microcapsulated apomorphine.

The preparation contains the compound of the present invention or the concomitant drug in an amount usually from about 0.1 to about 50% by weight, preferably from about 0.1 to about 30% by weight, and preferable are preparations (such as the above-mentioned sublingual agent, buccal and the like) which can dissolve 90% or more of the compound of the present invention or the concomitant drug (into water) within the time range of about 1 to about 60 min, preferably of about 1 to about 15 min, more preferably of about 2 to about 5 min, and intraoral

quick disintegrating preparations which are disintegrated within the range of 1 to 60 sec, preferably of 1 to 30 sec, further preferably of 1 to 10 sec, after placed in an oral cavity.

The content of the above-mentioned excipient in the whole preparation is from about 10 to about 99% by weight, preferably from about 30 to about 90% by weight. The content of β-cyclodextrin or β-cyclodextrin derivative in the whole preparation is from 0 to about 30% by weight. The content of the lubricant in the whole preparation is from about 0.01 to about 10% by weight, preferably from about 1 to about 5% by weight. The content of the isotonizing agent in the whole preparation is from about 0.1 to about 90% by weight, preferably, from about 10 to about 70% by weight. The content of the hydrophilic carrier in the whole preparation is from about 0.1 to about 50% by weight, preferably, from about 10 to about 30% by weight. The content of the water-dispersible polymer in the whole preparation is from about 0.1 to about 30% by weight, preferably, from about 10 to about 25% by weight. The content of the stabilizer in the whole preparation is from about 0.1 to about 10% by weight, preferably, from about 1 to 5% by weight. The above-mentioned preparation may further contain additives such as a colorant, sweetening agent, preservative and the like, if necessary.

The dosage of a combination agent of the present invention differs depending on the kind of a compound of the present invention, age, body weight, condition, drug form, administration method, administration period and the like, and for example, for one prostate cancer patient (adult, body weight: about 60 kg), the combination agent is administered intravenously, at a dose of about 0.01 to about 1000 mg/kg/day, preferably about 0.01 to about 100 mg/kg/day, more preferably about 0.1 to about 100 mg/kg/day, particularly about 0.1 to about 50 mg/kg/day, especially about 1.5 to about 30 mg/kg/day, in terms of the compound of the present invention or the concomitant drug, respectively, once or several times in

division a day. Of course, since the dosage as described above varies depending on various conditions, amounts smaller than the above-mentioned dosage may sometimes be sufficient, further, amounts over that range sometimes have to be administered.

The amount of the concomitant drug can be set at any value unless side effects are problematical. The daily dosage in terms of the concomitant drug differs depending on the severity of the symptom, age, sex, body weight, sensitivity difference of the subject, administration period, interval, and nature, pharmacy, kind of the pharmaceutical preparation, kind of effective ingredient, and the like, and not particularly restricted, and the amount of a drug is, in the case of oral administration for example, usually from about 0.001 to 2000 mg, preferably from about 0.01 to 500 mg, further preferably from about 0.1 to 100 mg, per 1 kg of a mammal and this is usually administered once to 4-times in division a day.

In administration of a combination agent of the present invention, it may be permissible that the compound of the present invention is administered after the first administration of the concomitant drugs or vice versa, though they may be administered simultaneously. When administered at a time interval, the interval differs depending on the effective ingredient to be administered, drug form and administration method, and for example, when the concomitant drug is administered first, a method in which the compound of the present invention is administered within time range of from 1 min to 3 days, preferably from 10 min to 1 day, more preferably from 15 min to 1 hr after administration of the concomitant drug is exemplified. When the compound of the present invention is administered first, a method in which the concomitant drug is administered within time range of from 1 min to 1 day, preferably from 10 min to 6 hrs, more preferably from 15 min to 1 hr after administration of the compound of the present invention is exemplified.

In a preferable administration method, for example, the concomitant drug which has been molded into an oral administration preparation is administered orally at a daily dose of about 0.001 to 200 mg/kg, and about 15 min later, the compound of the present invention which has been molded into an oral administration preparation is administered orally at a daily dose of about 0.005 to 100 mg/kg.

Furthermore, the pharmaceutical composition or the concomitant drug of the present invention can be combined with a non-drug therapy such as (1) surgery, (2) hypertensive chemotherapy using angiotensin II etc., (3) gene therapy, (4) thermotherapy, (5) cryotherapy, (6) laser cauterization, (7) radiotherapy, and the like.

For example, by using the pharmaceutical composition of the present invention or the concomitant drug of the present invention before and after an operation and the like, or before and after a treatment combining two or three kinds thereof, effects of prevention of resistance expression, elongation of Disease-Free Survival, suppression of cancer metastasis or recurrence, apothanasia and the like can be obtained.

In addition, a treatment with the pharmaceutical composition of the present invention or the concomitant drug of the present invention can be combined with a supporting therapy [(i) administration of antibiotic (e.g., β-lactam such as pansporin and the like, macrolides such as clarithromycin and the like etc.) for complication with various infectious diseases, (ii) administration of high-calory infusion, amino acid preparation or general vitamin preparation for malnutrition improvement, (iii) administration of morphine for pain mitigation, (iv) administration of pharmaceutical agent for reducing side effects such as nausea, vomiting, anorexia, diarrhea, leucopenia, thrombocytopenia, hemoglobin concentration decrease, hair loss, hepatopathy, renopathy, DIC, fever and the like, and (v) administration of pharmaceutical agent for suppressing multiple drug resistance of cancer etc.].

Specific examples of a pharmaceutical agent for such object, e.g., "antiemetic", include gastric motility enhancers such as 5-$HT_3$ antagonists (e.g., ondansetron, tropisetron hydrochloride, azasetron, ramosetron, granisetron, dolasetron mesylate, palonosetron and the like); NK1 receptor antagonists (e.g., sendide, CP-99994, CP-100263, CP-122721-1, CP-96345, FK224, RPR100893, NKP608, aprepitant (EMEND (trademark)) and the like; 5-$HT_4$ antagonists (e.g., domperidone, mosapride, metoclopramide and the like), and the like; gastrointestinal tract motility regulators such as trimebutine and the like; phenothiazine pharmaceutical agents such as prochlorperazine maleate, promethazine, thiethylperazine and the like; tranquilizers such as haloperidol, chlorpromazine phenolphthalinate, diazepam, droperidol and the like; steroids such as dexamethasone, prednisolone, betamethasone, triamcinolone and the like; as well as dimethylhydrin acid, diphenhydramine, hyoscine, hyoscine hydrobromide, tetrabenazine and the like.

Preferably, the pharmaceutical composition of the present invention or the combination agent of the present invention is administered orally (including sustained-release preparations), intravenously (including boluses, infusions and clathrates), subcutaneously and intramuscularly (including boluses, infusions and sustained-release preparations), transdermally, intratumorally or proximally before or after the above-described treatment is conducted.

As a period for administration of the pharmaceutical composition of the present invention or the combination agent of the present invention before the surgery, etc., for example, it can be administrated once about 30 min to 24 hr before the surgery, etc., or in 1 to 3 cycles about 3 to 6 months before the surgery, etc. In this way, the surgery, etc. can be conducted easily because, for example, a cancer tissue can be reduced by administering the pharmaceutical composition of the

present invention or the combination agent of the present invention before the surgery, and the like.

As a period for administration of the pharmaceutical composition of the present invention or the combination agent of the present invention after the surgery and the like, for example, it can be administrated repeatedly about 30 min to 24 hr after the surgery, and the like in a unit of several weeks to 3 months. In this way, the effect of the surgery and the like can be enhanced by administering the pharmaceutical composition of the present invention or the combination agent of the present invention after the surgery and the like.

**Examples**

The present invention is explained in detail in the following by referring to Reference Examples, Examples, Preparation Examples and Experimental Examples, which are not to be construed as limitative.

The elution in column chromatography in Reference Examples and Examples was performed under observation by TLC (thin-layer chromatography). In the TLC observation, Kieselgel $60F_{254}$ plate (Merck) was used as a TLC plate, the solvent used as an elution solvent in the column chromatography was used as a developing solvent, and the means of detection used was an UV detector. As silica gel for column, Kieselgel $60F_{254}$ (70-230 mesh) manufactured by Merck again or Purif-Pack (SI 60 μm), Purif-Pack (NH 60 μm) manufactured by MORITEX was used. NMR spectra are shown by proton NMR with tetramethylsilane as the internal standard, using VARIAN Gemini-200 (200 MHz type spectrometer), VARIAN Mercury-300 (300 MHz) or JMTCO400/54 (400 MHz type) (JEOL Ltd.); δ values are expressed in ppm. The reaction using a microwave reaction apparatus was performed using Emrys Optimizer manufactured by Biotage. The infrared absorption spectrum (IR) was measured using Paragon 1000 manufactured by PerkinElmer. The melting point was measured using MPA100 type melting point measurement apparatus, Optimelt, manufactured by Stanford Research System.

The abbreviations used in Reference Examples and Examples mean the following.

s : singlet

br : broad

brs: broad singlet

d : doublet

t : triplet

q : quartet

dd : double doublet

ddd: double double doublet

dt : double triplet

dq : double quartet

m : multiplet

J : coupling constant

Hz : hertz

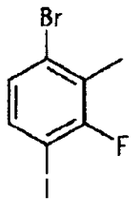
THF : tetrahydrofuran

DMSO: dimethyl sulfoxide

DMF : N,N-dimethylformamide

Reference Example 1

1-bromo-3-fluoro-4-iodo-2-methylbenzene



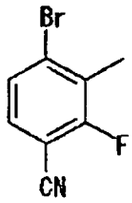

A solution of diisopropylamine (6.06 mL) in THF (100 mL) was cooled to -78°C, n-butyllithium-hexane (24.9 mL, 1.6 mol/L) was added dropwise and, after the completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at -78°C for 1 hr. Subsequently, a solution of 4-bromo-2-fluoro-1-iodobenzene (10.0 g) in THF (50 mL) was added dropwise, and the mixture was further stirred at -78°C for 1 hr. Methyl iodide (2.90 mL) was added dropwise at -78°C and the mixture was further stirred at -78°C for 2 hr, and the mixture was warmed to room temperature. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with

saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a brown oil (yield: 10.5 g, yield: 100%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:2.37(3H,d,J=2.6Hz), 7.10(1H,dd,J=8.5,1.1Hz), 7.39-7.46(1H,m).

Reference Example 2

4-bromo-2-fluoro-3-methylbenzonitrile

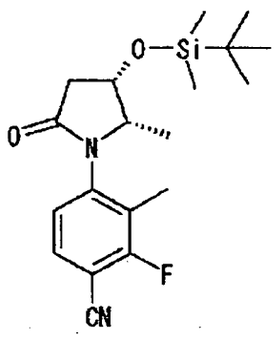



To a solution of 1-bromo-3-fluoro-4-iodo-2-methylbenzene (2.00 g) in DMF (15 mL) were added zinc cyanide (336 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (367 mg), and the mixture was stirred under an argon atmosphere at 100°C for 5.5 hr. The reaction mixture was added to water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give the title compound as a colorless solid (yield: 1.21 g, 89%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:2.39(3H,d,J=2.6Hz), 7.29-7.36(1H,m), 7.44-7.50(1H,m).

Reference Example 3

4-[(2S,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-fluoro-3-methylbenzonitrile



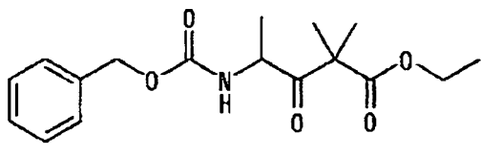

To a solution of 4-bromo-2-fluoro-3-methylbenzonitrile (1.10 g), (4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-

methylpyrrolidin-2-one (1.18 g), cesium carbonate (2.51 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (235 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (297 mg) in dioxane (30 mL) was stirred under an argon atmosphere at 80°C for 8 hr. The reaction mixture was added to water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give the title compound as a colorless solid (yield: 347 mg, 19%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 4

Ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxopentanoate

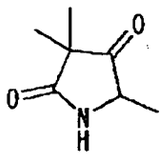


A solution of ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxopentanoate (13.8 g) synthesized according to the method described in Tetrahedron Letters, vol. 41, pages 3979-3982, 2000, methyl iodide (8.79 mL) and potassium carbonate (13.01 g) in acetone (200 mL) was stirred under reflux overnight. The reaction mixture was added to water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to give the title compound as a colorless oil (yield: 11.82 g, 78%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 5

3,3,5-trimethylpyrrolidine-2,4-dione

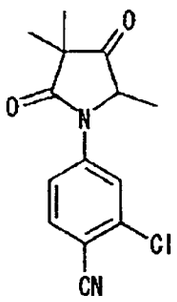


To a solution of ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxopentanoate (10.5 g) in methanol (150 mL) was added 10% palladium carbon (containing 50% water, 5.0 g), and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained solid was washed with hexane to give the title compound as a colorless solid (yield: 4.00g, 87%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.26(3H,s), 1.27(3H,s), 1.40(3H,d,J=6.8Hz), 4.08(1H,q,J=6.9Hz), 6.07(1H,brs).

Reference Example 6

2-chloro-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile

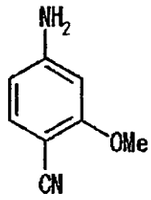


Using 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (199 mg), 3,3,5-trimethylpyrrolidine-2,4-dione (100 mg), cesium carbonate (346 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (65 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (82 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 135 mg, 69%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.35(3H,s), 1.40(3H,s), 1.46(3H,d,J=6.8Hz), 4.61(1H,q,J=6.9Hz), 7.55(1H,dd,J=8.6,2.1Hz), 7.72(1H,d,J=8.5Hz), 7.87(1H,d,J=2.1Hz).

Reference Example 7

4-amino-2-methoxybenzonitrile

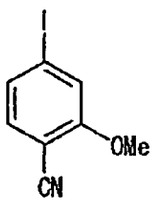



2-Methoxy-4-nitrobenzonitrile (5.0 g) and iron powder (7.84 g) were suspended in ethanol (150 mL), and concentrated hydrochloric acid (35 mL) was added dropwise at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hr, neutralized with sodium hydrogen carbonate, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, and the obtained solid was washed with hexane to give the title compound as a red-brown solid (yield: 3.05 g, 73%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:3.86(3H,s), 4.15(2H,brs), 6.16(1H,d,J=2.1Hz), 6.22(1H,dd,J=8.3,2.1Hz), 7.30(1H,d,J=8.3Hz).

Reference Example 8

4-iodo-2-methoxybenzonitrile



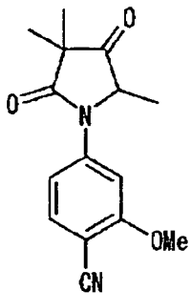

To a suspension of copper iodide (4.63 g) in acetonitrile (50 mL) was added tert-butyl nitrite (3.61 mL) at room temperature, a solution of 4-amino-2-methoxybenzonitrile (3.00 g) in acetonitrile (30 mL) was added dropwise thereto at 65°C and, after the completion of the dropwise addition, the mixture was further stirred at 65°C for 2 hr. The reaction mixture was added to aqueous sodium thiosulfate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, and the obtained solid was

washed with diisopropyl ether to give the title compound as a yellow solid (yield: 2.56 g, 49%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:3.93(3H,s), 7.24(1H,d,J=8.1Hz), 7.33(1H,d,J=1.1Hz), 7.39(1H,dd,J=8.1,1.1Hz).

Reference Example 9

2-methoxy-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile

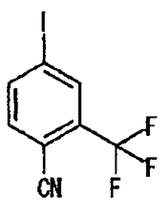



Using 4-iodo-2-methoxybenzonitrile (835 mg), 3,3,5-trimethylpyrrolidine-2,4-dione (350 mg), cesium carbonate (1.21 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (227 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (287 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 330 mg, 49%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.35(3H,s), 1.40(3H,s), 1.46(3H,d,J=6.8Hz), 3.97(3H,s), 4.62(1H,q,J=6.9Hz), 6.88(1H,dd,J=8.5,2.1Hz), 7.60(1H,d,J=8.5Hz), 7.66(1H,d,J=2.1Hz).

Reference Example 10

4-iodo-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

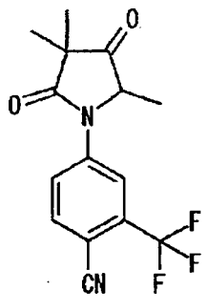



Using copper iodide (6.14 g), tert-butyl nitrite (4.79 mL) and 4-amino-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (5.00 g), and in the same manner as in Reference Example 8, the title compound was obtained as a pale-yellow solid (yield: 4.40 g, 55%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:7.54(1H,d,J=8.1Hz), 8.06(1H,dd,J=8.1,1.1Hz), 8.14(1H,s).

Reference Example 11

2-(trifluoromethyl)-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile

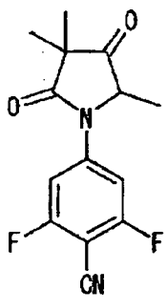


Using 4-iodo-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (957 mg), 3,3,5-trimethylpyrrolidine-2,4-dione (350 mg), cesium carbonate (1.21 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (227 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (287 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 452 mg, 59%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.36(3H,s), 1.42(3H,s), 1.48(3H,d,J=7.0Hz), 4.68(1H,q,J=6.8Hz), 7.86(1H,dd,J=8.7,1.5Hz), 7.91(1H,d,J=8.7Hz), 8.12(1H,d,J=1.5Hz).

Reference Example 12

2,6-difluoro-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile

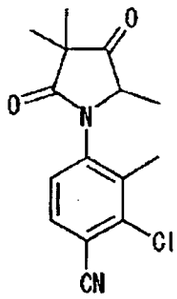


Using 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrile (502 mg), 3,3,5-trimethylpyrrolidine-2,4-dione (250 mg), cesium carbonate (866 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (162 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (205 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 305 mg, 62%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.35(3H,s), 1.40(3H,s), 1.50(3H,d,J=7.0Hz), 4.54(1H,q,J=7.0Hz), 7.38-7.45(2H,m).

Reference Example 13

2-chloro-3-methyl-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile

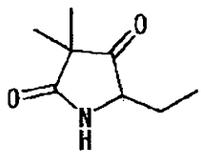


Using 2-chloro-4-iodo-3-methylbenzonitrile (894 mg) synthesized from 4-amino-2-chloro-3-methylbenzonitrile in the same method as in Reference Example 8, 3,3,5-trimethylpyrrolidine-2,4-dione (350 mg), cesium carbonate (1.21 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (227 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (287 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 46 mg, 6%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.30(3H,d,J=6.8Hz), 1.38(3H,brs), 1.40(3H,s), 2.31(3H,s), 4.15-4.58(1H,m), 7.21(1H,d,J=8.3Hz), 7.63(1H,d,J=8.3Hz).

Reference Example 14

5-ethyl-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione

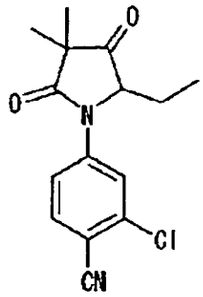


Using ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxohexanoate, and in the same manner as in Reference Example 4 and Reference Example 5, the title compound was obtained as a colorless solid.

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.97(3H,t,J=7.5Hz), 1.23(3H,s), 1.26(3H,s), 1.63-1.94(2H,m), 3.98(1H,dd,J=6.6,5.1Hz), 6.28(1H,brs).

Reference Example 15

2-chloro-4-(5-ethyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile

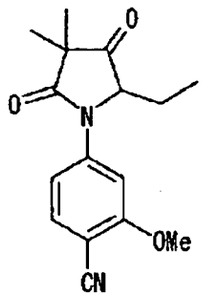


Using 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (219 mg), 5-ethyl-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione (120 mg), cesium carbonate (378 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (71 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (89 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 147 mg, 65%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.76(3H,t,J=7.5Hz), 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=8.5,2.1Hz), 7.73(1H,d,J=8.5Hz), 7.84(1H,d,J=2.1Hz).

Reference Example 16

4-(5-ethyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-methoxybenzonitrile

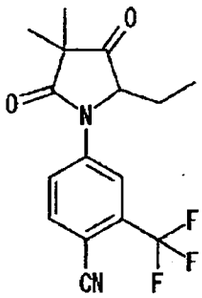


Using 4-iodo-2-methoxybenzonitrile (459 mg), 5-ethyl-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione (250 mg), cesium carbonate (787 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (148 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (186 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 300 mg, 65%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.78(3H,t,J=7.5Hz), 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=8.5,1.9Hz), 7.57-7.62(2H,m).

Reference Example 17

4-(5-ethyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

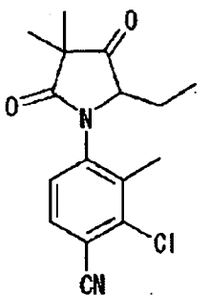


Using 4-iodo-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (526 mg), 5-ethyl-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione (250 mg), cesium carbonate (787 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (148 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (186 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield: 298 mg, 57%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.77(3H,t,J=7.4Hz), 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=6.1,2.7Hz), 7.86(1H,dd,J=8.4,1.9Hz), 7.91(1H,d,J=8.4Hz), 8.08(1H,d,J=1.9Hz).

Reference Example 18

2-chloro-4-(5-ethyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)-3-methylbenzonitrile



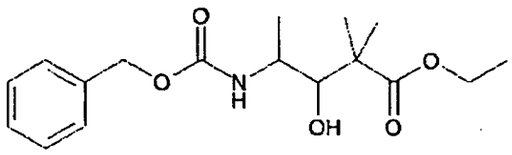
A solution of 2-chloro-4-iodo-3-methylbenzonitrile (983 mg), 5-ethyl-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione (550 mg), cesium carbonate (1.73 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (325 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (615 mg) in dioxane was reacted in a microwave reactor at 120°C for 5 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium

sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography and recrystallized from THF/hexane to give the title compound as a colorless solid (yield: 294 mg, 27%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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=8.1Hz).

Reference Example 19

ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-dimethyl-3-hydroxypentanoate

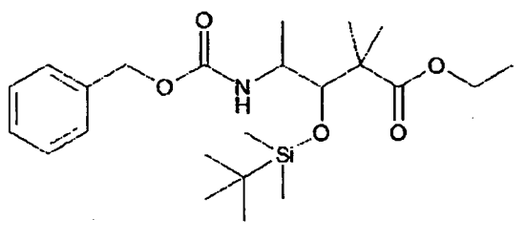


To a solution of ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxopentanoate (5.76 g) in methanol (100 mL) was added sodium borohydride (940 mg) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 17 hr. Saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=50/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 4.26 g, 74%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 20

ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-dimethyl-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentanoate



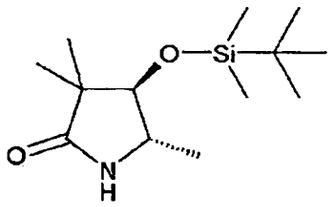
To a solution of ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-dimethyl-3-hydroxypentanoate (5.7 g) and 2,6-lutidine(2.27 mL)

in THF (80 mL) was added under ice-cooling tert-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (3.44 mL) and, after warming to room temperature, the mixture was stirred for 17 hr. The reaction mixture was added to water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=50/1→2/1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 5.42 g, 70%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 21

(4RS,5SR)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one




To a solution of ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-dimethyl-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)pentanoate (2.73 g) in methanol (13 mL) was added 10% palladium carbon (containing 50% water, 170 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr under a hydrogen atmosphere and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethanol (20 mL). A 20% solution (4 mL) of sodium ethoxide-ethanol was added thereto, and the mixture was refluxed for 2 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=10/1→1/2) to give the title compound (yield: 700 mg, 44%) and (4RS,5RS)-4-(tert-

butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one (yield: 380 mg, 24%), each as an oil.

(4RS,5SR)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one

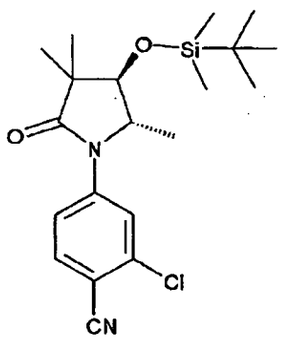
$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.09(6H,s), 0.90(9H,s), 1.06(3H,s), 1.15(3H,s), 1.25(3H,d,J=6.2Hz), 3.31-3.44(1H,m), 3.55(1H,d,J=6.8Hz), 5.17-5.42(1H,m).

(4RS,5RS)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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=6.8Hz), 3.69-3.82(1H,m), 4.00(1H,d,J=6.4Hz), 6.04-6.48(1H,m).

Reference Example 22

rac-2-chloro-4-[(4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile

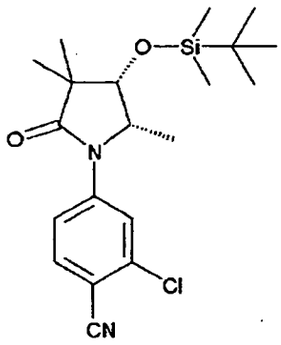



Using (4RS,5SR)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one (105.9 mg), 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (89 mg), cesium carbonate (200 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (20 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (25 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 121 mg, 75%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.13-0.16(6H,m), 1.12(9H,s), 1.12(3H,s), 1.28(3H,s), 1.31(3H,d,J=6.1Hz), 3.72(1H,d,J=6.1Hz), 3.90(1H,t,J=6.1Hz), 7.39(1H,dd,J=8.7,2.1Hz), 7.59-7.71(2H,m).

Reference Example 23

rac-2-chloro-4-[(4R,5R)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile

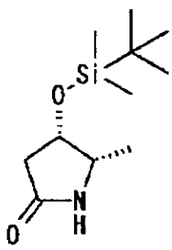


Using (4RS,5RS)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one (380 mg), 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (320 mg), cesium carbonate (722 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (68 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (85 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 400 mg, 69%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.13(3H,s), 0.14(3H,s), 0.95(9H,s), 1.21-1.22(6H,m), 1.28(3H,d,J=6.6Hz), 4.18(1H,d,J=7.4Hz), 4.25-4.37(1H,m), 7.55-7.68(2H,m), 7.89(1H,d,J=1.9Hz).

Reference Example 24

(4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-methylpyrrolidin-2-one

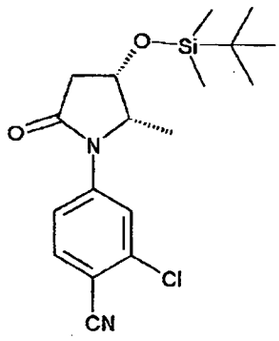


A solution of (4S,5S)-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one (3.0 g) in THF (50 mL) was cooled to 0°C, 2,6-lutidine (4.55 mL) and tert-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (6.6 mL) were added thereto and, after warming to room temperature, the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=9/1→1/2) to give the title compound as a colorless solid (yield: 4.54 g, 76%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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), 2.52(1H,dd,J=16.5,9.3Hz), 3.70-3.80(1H,m), 4.37-4.45(1H,m), 6.00(1H,br).

Reference Example 25

2-chloro-4-[(4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile

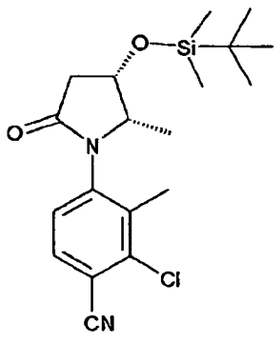


Using (4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-methylpyrrolidin-2-one (1.06 g), 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (1.0 g), cesium carbonate (2.25 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (210 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (399 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 1.2 g, 71%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.12(6H,s), 0.92-0.93(9H,m), 1.26(3H,d,J=6.3Hz), 2.58-2.80(2H,m), 4.27-4.36(1H,m), 4.50-4.60(1H,m), 7.55(1H,dd,J=8.7,2.1Hz), 7.64(1H,d,J=8.7Hz), 7.81(1H,d,J=2.1Hz).

Reference Example 26

2-chloro-4-[(4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile



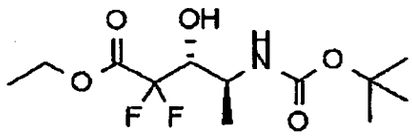
Using (4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-methylpyrrolidin-2-one (495 mg), 4-bromo-2-chloro-3-

methylbenzonitrile (500 mg), cesium carbonate (1.05 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (99 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (124 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 505 mg, 74%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.10-0.13(6H,m), 0.92(9H,s), 1.03(3H,d,J=6.3Hz), 2.31(3H,s), 2.49(1H,dd,J=16.8,2.1Hz), 2.77(1H,dd,J=16.8,5.1Hz), 4.00-4.30(1H,m), 4.40-4.55(1H,m), 7.07(1H,d,J=8.1Hz), 7.55(1H,d,J=8.1Hz).

Reference Example 27

Ethyl 4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2,4,5-trideoxy-2,2-difluoro-L-threo-pentonate

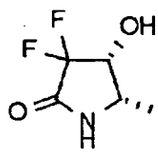


tert-Butyl[(1S)-1-methyl-2-oxoethyl]carbamate (7.21 g) and ethyl bromodifluoroacetate (25.1 g) were dissolved in THF (65 mL), and the solution was added dropwise to a suspension of zinc powder (25.1 g) in THF (14 mL) at room temperature over 30 min. The suspension was heated under reflux for 30 min and cooled to 0°C. A 1 mol/L aqueous hydrochloric acid solution (200 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate (100 mL). The extracted organic layer was washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane =1/10→3/10) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield: 5.45 g, 44%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.33(3H,d,J=7.2Hz), 1.36(3H,t,J=7.1Hz), 1.44(9H,s), 3.83-4.07(2H,m), 4.35(2H,q,J=7.1Hz), 4.80(1H,brs).

Reference Example 28

(4R,5S)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one



Ethyl 4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2,4,5-trideoxy-2,2-difluoro-L-threo-pentonate (5.45 g) was dissolved in a 4 mol/L solution (100 mL) of hydrogen chloride/ethyl acetate, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, THF (200 mL) and diisopropylethylamine (9.9 mL) were added thereto, and the mixture was heated under reflux for 3 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure and water (50 mL) was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate (100mL×5) and ethyl acetate/THF=2/1 (100mL×3). The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was washed with diisopropyl ether to give the title compound as a white powder (yield: 1.55 g, 46%).

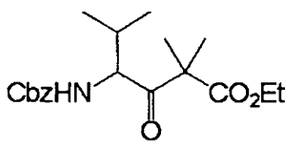
$^1$H-NMR($CD_3SOCD_3$)δ:1.07(3H,d,J=6.4Hz), 3.56-3.85(1H,m), 4.10-4.40(1H,m), 6.12(1H,d,J=5.9Hz), 8.86(1H,brs).

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

mp:139-142°C.

Reference Example 29

Ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2,5-trimethyl-3-oxohexanoate



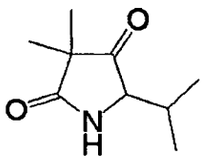

To a solution of N-[(benzyloxy)carbonyl]-L-valine (25.0 g) in dry THF (100 mL) was added 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole (19.4 g) at 0°C in small portions, and the mixture was stirred at room temperature overnight (solution 1). To a solution of diisopropylamine (30.2 g) in dry THF (330 mL) was added dropwise a 1.6 mol/L n-butyllithium-hexane solution (186.5 mL) under an argon atmosphere at -78°C and the mixture was stirred for 30 min, and a solution of ethyl acetate (29.2 mL) in dry THF (100 mL) was added dropwise thereto. The mixture was stirred at -78°C for 30 min and solution 1 was added dropwise and, after the completion of the dropwise addition, the mixture was further

stirred at -78°C for 1 hr. Acetic acid (25 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was warmed to room temperature. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=50:1→1:1) to give ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-5-methyl-3-oxohexanoate as a colorless oil (yield: 24.0 g, 75%). To a solution (150 mL) of ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-5-methyl-3-oxohexanoate (12.0 g) in acetone were added potassium carbonate (10.3 g) and iodomethane (7.0 mL), and the mixture was refluxed overnight. After allowing to room temperature, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=50:1→1:1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 7.35 g, 56%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.78(3H,d,J=6.8Hz), 0.96(3H,d,J=6.8Hz), 1.22(3H,t,J=7.1Hz), 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=9.8,4.0Hz), 5.07-5.23(3H,m), 7.30-7.39(5H,m).

Reference Example 30

5-isopropyl-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione



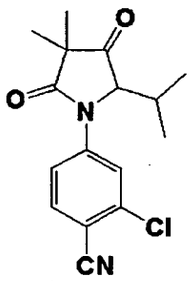
To a solution of ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2,5-trimethyl-3-oxohexanoate (7.2 g) in methanol (80 mL) was added 10% palladium carbon (containing 50% water, 3.0 g), and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained solid was

washed with hexane to give the title compound as a colorless solid (yield: 2.64 g, 76%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.90(3H,d,J=6.8Hz), 1.04(3H,d,J=7.0Hz), 1.21(3H,s), 1.25(3H,s), 2.10-2.27(1H,m), 3.91(1H,d,J=4.3Hz), 6.50(1H,brs).

Reference Example 31

2-chloro-4-(5-isopropyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile



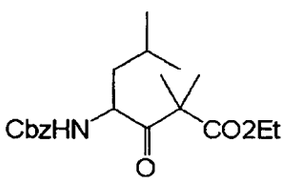

Using 5-isopropyl-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione (400 mg), 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (614 mg), cesium carbonate (1.16 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (216 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (410 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 343 mg, 48%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.79(3H,d,J=7.0Hz), 1.21(3H,d,J=7.2Hz), 1.32(3H,s), 1.33(3H,s), 2.09-2.24(1H,m), 4.51(1H,d,J=3.2Hz), 7.46-7.51(1H,m), 7.70-7.75(1H,m), 7.78-7.81(1H,m).

mp:116-117°C.

Reference Example 32

Ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2,6-trimethyl-3-oxoheptanoate



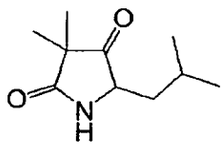

Using N-[(benzyloxy)carbonyl]-L-leucine, and in the same manner as in Reference Example 29, the title compound was obtained as a colorless oil .

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.91(3H,d,J=6.8Hz), 0.96(3H,d,J=6.6Hz), 1.22(3H,t,J=7.2Hz), 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=10.0,3.7Hz), 5.01-5.19(3H,m), 7.28-7.42(5H,m).

Reference Example 33

5-isobutyl-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione

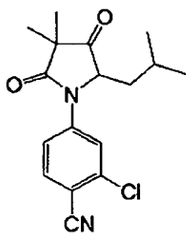


Using ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2,6-trimethyl-3-oxoheptanoate (5.0 g), and in the same manner as in Reference Example 30, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 2.21 g, 87%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.97(6H,t,J=6.2Hz), 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=9.8,3.6Hz), 6.31(1H,brs).

Reference Example 34

2-chloro-4-(5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile

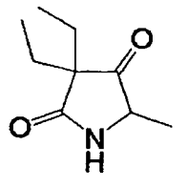


Using 5-isobutyl-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione (500 mg), 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (709 mg), cesium carbonate (1.33 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (125 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (237 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless oil (yield: 744 mg, 86%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.85(3H,d,J=6.6Hz), 0.96(3H,d,J=6.4Hz), 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=8.6,2.1Hz), 7.72(1H,d,J=8.6Hz), 7.84(1H,d,J=2.1Hz).

Reference Example 35

3,3-diethyl-5-methylpyrrolidine-2,4-dione

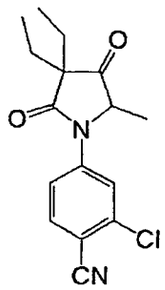


To a solution of ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxopentanoate (3.0 g) in acetone (50 mL) were added potassium carbonate (2.83 g) and iodoethane (2.45 mL), and the mixture was refluxed overnight. After allowing to room temperature, potassium carbonate (2.83 g) and iodoethane(2.45 mL) were added, and the mixture was refluxed for 1 day. After allowing to room temperature, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=20:1→3:2) to give ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-diethyl-3-oxopentanoate as a colorless oil (yield: 1.91 g, 53%). To a solution of ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-diethyl-3-oxopentanoate (1.91 g) in methanol (15 mL) was added 10% palladium carbon (containing 50% water, 1.0 g), and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere overnight. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound as a colorless solid (yield: 920 mg, 99%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.80(3H,t,J=7.5Hz), 0.86(3H,t,J=7.6Hz), 1.34(3H,d,J=6.8Hz), 1.68-1.80(4H,m), 3.88(1H,q,J=7.0Hz), 6.23(1H,brs).

Reference Example 36

2-chloro-4-(3,3-diethyl-5-methyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile



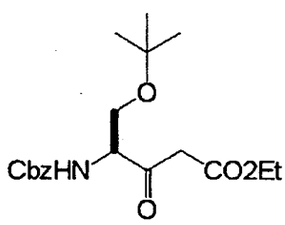
Using 3,3-diethyl-5-methylpyrrolidine-2,4-dione (150 mg), 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (230 mg), cesium carbonate (433 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (40.6 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (76.9 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 101 mg, 37%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Reference Example 37

Ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-5-tert-butoxy-3-oxopentanoate



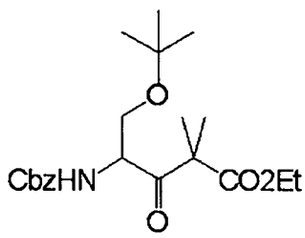
To a solution of N-[(benzyloxy)carbonyl]-O-(tert-butyl)-L-serine (25.0 g) in dry THF (100 mL) was added 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole (16.5 g) at 0°C by small portions, and the mixture was stirred at room temperature overnight (solution 1). To a solution of diisopropylamine (25.7 g) in dry THF (330 mL) was added dropwise a 1.6 mol/L n-butyllithium-hexane solution (158.7 mL) under an argon atmosphere at -78°C. The mixture was stirred at -78°C for 30 min, and a solution of ethyl acetate (24.8 mL) in dry THF (100 mL) was added dropwise. After the completion of the dropwise addition, the mixture was stirred for 30 min, and solution 1 was added dropwise. The mixture was stirred at -78°C

for 1 hr, and acetic acid (25 mL) was added to the reaction mixture. After warming to room temperature, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=50:1→1:1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 19.2 g, 62%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 38

Ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-5-tert-butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopentanoate

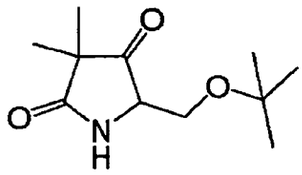



To a solution of ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-5-tert-butoxy-3-oxopentanoate (9.0 g) in acetone (120 mL) were added potassium carbonate (6.81 g) and iodomethane(4.6 mL), and the mixture was refluxed overnight. After allowing to room temperature, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=50:1→1:1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 8.83 g, 91%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 39

5-(tert-butoxymethyl)-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione

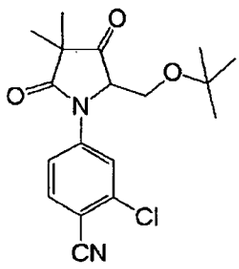


To a solution of ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-5-tert-butoxy-2,2-dimethyl-3-oxopentanoate (8.7 g) in methanol (100 mL) was added 10% palladium carbon (containing 50% water, 4.0 g), and the mixture was stirred overnight under a hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained solid was washed with hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 3.81 g, 81%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 40

4-[5-(tert-butoxymethyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl]-2-chlorobenzonitrile



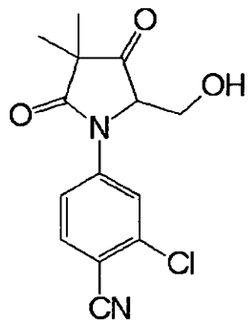
Using 5-(tert-butoxymethyl)-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione (1.20 g), 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (1.46 g), cesium carbonate (2.75 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (258 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (488 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 1.59 g, 81%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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=8.5Hz), 7.84(1H,d,J=2.0Hz).

mp:124-125°C

Reference Example 41

2-chloro-4-[5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



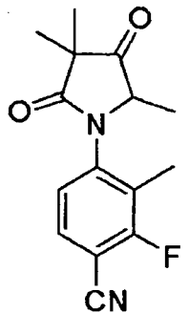

To 4-[5-(tert-butoxy methyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl]-2-chlorobenzonitrile (900 mg) was added trifluoroacetic acid (10 mL) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was cooled to 0°C, and neutralized with saturated sodium hydrogen carbonate solution. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=4:1→1:4), and recrystallized from hexane-ethyl acetate to give the title compound as colorless crystals (yield: 655 mg, 87%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.35(3H,s), 1.39(3H,s), 1.75(1H,t,J=4.9Hz), 3.84-3.95(1H,m), 4.06-4.17(1H,m), 4.59(1H,t,J=2.2Hz), 7.57(1H,dd,J=8.5,2.1Hz), 7.73(1H,d,J=8.5Hz), 7.88(1H,d,J=2.1Hz).

mp:150-152°C.

Reference Example 42

2-fluoro-3-methyl-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile

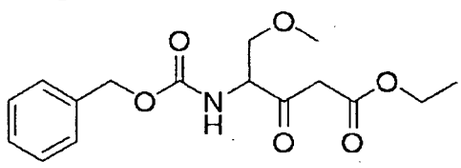


Using 3,3,5-trimethylpyrrolidine-2,4-dione (400 mg), 4-bromo-2-fluoro-3-methylbenzonitrile (667 mg), cesium carbonate (1.39 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (130 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (246 mg), and in the same manner as in Reference Example 18, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 137 mg, 18%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.30(3H,d,J=6.8Hz), 1.38(3H,s), 1.40(3H,s), 2.19(3H,d,J=2.5Hz), 4.43(1H,brs), 7.09(1H,d,J=8.3Hz), 7.52-7.61(1H,m).

Reference Example 43

Ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-5-methoxy-3-oxopentanoate

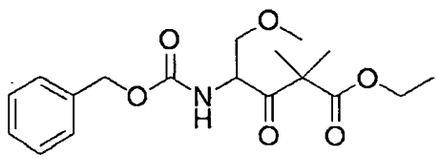


Using N-[(benzyloxy)carbonyl]-O-methylserine, and in the same manner as in Reference Example 37, the title compound was obtained as a colorless oil (yield: 11.1 g, 50%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.27(3H,t,J=7.1Hz), 3.33(3H,s), 3.51-3.66(3H,m), 3.87(1H,dd,J=9.8,3.6Hz), 4.19(2H,q,J=7.1Hz), 4.51-4.63(1H,m), 5.13(2H,s), 5.72(1H,d,J=7.4Hz), 7.29-7.43(5H,m).

Reference Example 44

Ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-5-methoxy-2,2-dimethyl-3-oxopentanoate

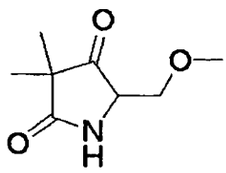


Using ethyl 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-5-methoxy-3-oxopentanoate (11.0 g), potassium carbonate (9.40 g) and iodomethane (14.5 g, 6.4 mL), and in the same manner as in Reference Example 38, the title compound was obtained as a colorless oil (yield: 10.5 g, 88%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.22(3H,t,J=7.1Hz), 1.40(3H,s), 1.41(3H,s), 3.29(3H,s), 3.51(1H,dd,J=9.7,4.6Hz), 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=9.1Hz), 7.29-7.38(5H,m).

Reference Example 45

5-(methoxymethyl)-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione

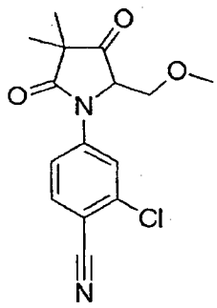


To a solution of 4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-5-methoxy-2,2-dimethyl-3-oxopentanoate (10.2 g) in methanol (100 mL) was added 10% palladium carbon (containing 50% water, 3.1 g), and the mixture was stirred overnight under a hydrogen atmosphere. Palladium carbon was filtered off, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained solid was washed with hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 4.16 g, 84%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 46

2-chloro-4-[5-(methoxymethyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



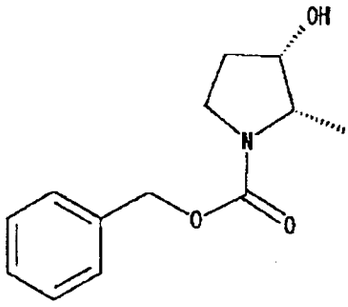
Using 5-(methoxymethyl)-3,3-dimethylpyrrolidine-2,4-dione (700 mg), 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (1.06 g), cesium carbonate (2.00 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (187 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (355 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 219 mg, 17%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.33(3H,s), 1.36(3H,s), 3.21(3H,s), 3.60(1H,d,J=10.2Hz), 3.78(1H,d,J=10.2Hz), 4.54-4.58(1H,m), 7.55(1H,d,J=8.5Hz), 7.72(1H,d,J=8.3Hz), 7.85(1H,s).

mp:98-99°C.

Reference Example 47

Benzyl (2S,3S)-3-hydroxy-2-methylpyrrolidine-1-carboxylate

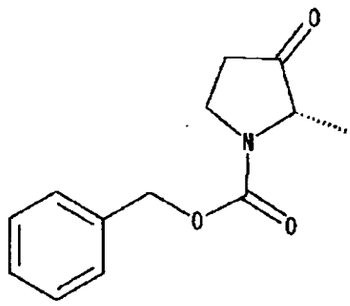



To a suspension of (4S,5S)-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one (10.45 g) in dry THF (418 mL) was added dropwise Red-Al (104.9 g: 363 mmol: 70% toluene solution) under ice-cooling and a nitrogen stream. The mixture was stirred at room temperature for 20 min, and further refluxed for 3 hr. The reaction mixture was ice-cooled again, and sodium carbonate decahydrate (41.6 g) was added under a nitrogen stream. The mixture was stirred at room temperature overnight, insoluble materials were filtered through celite and washed with THF. The filtrate and washing were combined and concentrated under reduced pressure to give (2S,3S)-3-hydroxy-2-methylpyrrolidine. Without further purification, this compound was diluted with DMSO to give 0.9 mol/L-DMSO solution. A solution (170 mL) of (2S,3S)-3-hydroxy-2-methylpyrrolidine in 0.9 mol/L-DMSO was diluted with water (200 mL), sodium hydrogen carbonate (24.6 g) and benzyl chloroformate (15 mL) were added, and the mixture was stirred at

room temperature for 18 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a pale-yellow oil (yield: 20.64 g, 84%).
$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 48

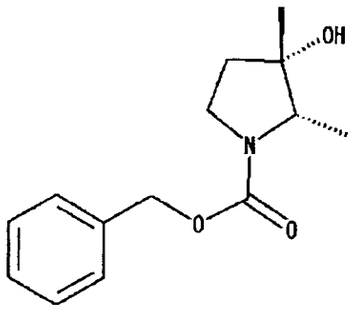
Benzyl (2S)-2-methyl-3-oxopyrrolidine-1-carboxylate



To a solution of benzyl (2S,3S)-3-hydroxy-2-methylpyrrolidine-1-carboxylate (20.5 g) in acetonitrile (150 mL) were added powdery molecular sieves 4A (25 g) and 4-methylmorpholine-N-oxide (20.4 g). After cooling to 0°C, tetra-n-propylammonium perruthenate (3.0 g) was added, and the mixture was stirred at 0°C for 1 hr, and at room temperature for 18 hr. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was suspended in ethyl acetate. Insoluble materials were filtered through Hyflo Super-Cel. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=9/1→2/1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 18.0 g, 89%).
$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 49

Benzyl (2S,3S)-3-hydroxy-2,3-dimethylpyrrolidine-1-carboxylate

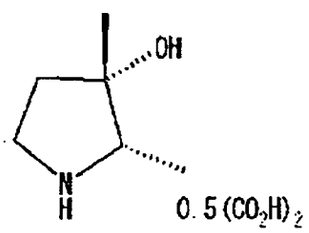


A suspension of cerium chloride (47 g) in THF (300 mL) was cooled to -78°C, methylmagnesium bromide-diethyl ether solution (56 mL, 3 mol/L) was added dropwise while adjusting the solution temperature to -70°C or below. After the completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at -78°C for 30 min, a solution of benzyl (2S)-2-methyl-3-oxopyrrolidine-1-carboxylate (18 g) in THF (60 mL) was added dropwise while adjusting the solution temperature to -70°C or below. The reaction mixture was warmed to 0°C over 2 hr, ethyl acetate (1 L) was added, and insoluble materials were filtered off. The filtrate was partitioned with water, and the organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=9/1→1/1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 16.2 g, 84%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$) 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=7.2Hz), 3.55-3.65(1H,m), 5.05-5.20(2H,m), 7.20-7.40(5H,m).

Reference Example 50

(2S,3S)-2,3-dimethylpyrrolidin-3-ol 0.5 oxalic acid salt



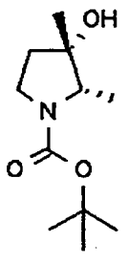
To a solution of benzyl (2S,3S)-3-hydroxy-2,3-dimethylpyrrolidine-1-carboxylate (16.1 g) in methanol (200 mL) was added 50% water containing-10% Pd/C (0.4 g), and the mixture

was vigorously stirred under a hydrogen atmosphere. The catalyst was filtered off, oxalic acid (2.90 g) was added to the filtrate, and the mixture was concentrated under reduced pressure. The residual solid was suspended in ethyl acetate, and filtered to give the title compound as a colorless solid (yield: 9.09 g, 88%).

$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)δ:1.05(3H,d,J=6.6Hz), 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).

Reference Example 51

tert-Butyl (2S,3S)-3-hydroxy-2,3-dimethylpyrrolidine-1-carboxylate



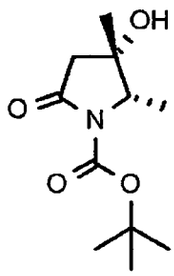

To a solution of (2S,3S)-2,3-dimethylpyrrolidine-3-ol 0.5 oxalic acid salt (3.31 g) in THF (50 mL) were successively added 1 mol/L aqueous sodium hydroxide solution (40 mL) and a solution of di-tert-butyl dicarbonate (5.42 g) in THF (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 20 hr, water (50 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate twice. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane =1/10→4/10) to give the title compound as a white powder (yield: 3.21 g, 72%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$) 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.

Reference Example 52

tert-Butyl (2S,3S)-3-hydroxy-2,3-dimethyl-5-oxo-pyrrolidine-1-carboxylate



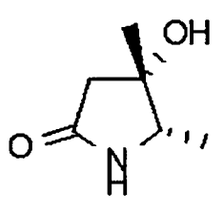
To a solution of tert-butyl (2S,3S)-3-hydroxy-2,3-dimethylpyrrolidine-1-carboxylate (3.05 g) in ethyl acetate (45 mL) were successively added water (68 mL), ruthenium dioxide monohydrate (566 mg) and sodium periodate (4.57 g) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 40 hr, the organic layer and the aqueous layer were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layers were mixed, isopropanol (0.7 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. The reaction solution was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane =1/10→4/10) to give the title compound as a white powder (yield: 1.11 g, 34%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Reference Example 53

(4S,5S)-4-hydroxy-4,5-dimethylpyrrolidin-2-one



tert-Butyl (2S,3S)-3-hydroxy-2,3-dimethyl-5-oxo-pyrrolidine-1-carboxylate (1.00 g) was dissolved in hydrogen chloride-ethyl acetate solution (10 mL, 4 mol/L), and the mixture was stirred at room temperature for 14 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and

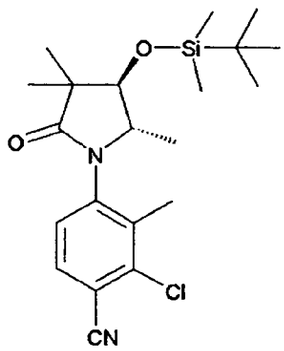
recrystallized from isopropanol/n-hexane to give the title compound (309 mg, 55%) as colorless crystals. Furthermore, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate→methanol/ethyl acetate=1/10), and the obtained solid was crystallized from diisopropyl ether to give the title compound (220 mg, 39%) as a white powder.

$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)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.

Reference Example 54

rac-4-((4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-chloro-3-methylbenzonitrile

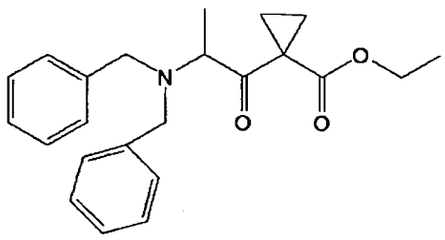



Using (4RS,5SR)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one (200 mg), 2-chloro-4-iodo-3-methylbenzonitrile (250 mg), cesium carbonate (380 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (36 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (45 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield: 103mg, yield:33.7%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 55

Ethyl 1-[2-(dibenzylamino)propanoyl]cyclopropanecarboxylate

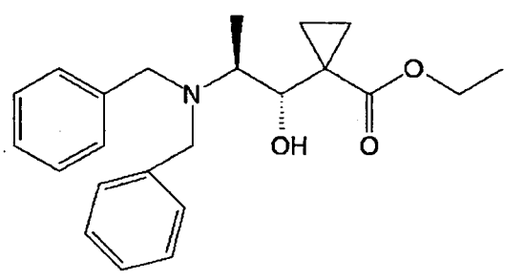


A solution of ethyl (4S)-4-(dibenzylamino)-3-oxopentanoate (500 mg) synthesized according to the method described in Journal of Organic Chemistry, vol. 62, pp. 2292-2297 (1997), 1,2-dibromoethane (0.19 mL) and potassium carbonate (405 mg) in acetone (15 mL), was stirred under reflux overnight. The reaction mixture was added to water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=1/0→2/1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 231.4 mg, 43.0%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$) 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,10.8,7.2Hz), 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).

Reference Example 56

Ethyl 1-[(1RS,2RS)-2-(dibenzylamino)-1-hydroxypropyl]cyclopropanecarboxylate



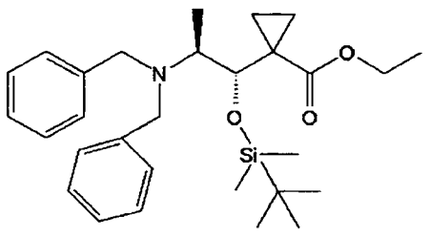
A solution of ethyl 1-[2-(dibenzylamino)propanoyl]cyclopropanecarboxylate (1.31 g) in methanol (60 mL) was cooled to 0°C, 90% sodium borohydride (350 mg) was added, and the mixture was stirred at room temperature

for 17 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=1/0→1/1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 1.31 g, 99%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 57

Ethyl 1-[(1RS,2RS)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(dibenzylamino)propyl]cyclopropanecarboxylate



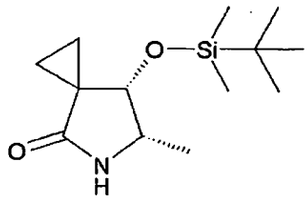

A solution of ethyl 1-[(1RS,2RS)-2-(dibenzylamino)-1-hydroxypropyl]cyclopropanecarboxylate (1.30 g) in THF (15 mL) was cooled to 0°C, tert-butyl(dimethyl)silyl trifluoromethanesulfonate (0.98 mL) and 2,6-dimethylpyridine (0.621 mL) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 17 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=1/0→4/1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 1.30 g, 76%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 58

(6RS,7RS)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one

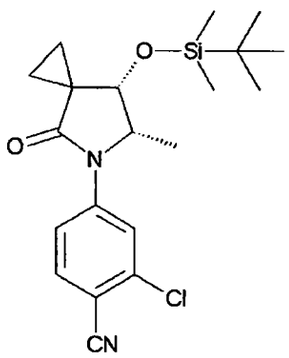


To a solution of ethyl 1-[(1RS,2RS)-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-(dibenzylamino)propyl]cyclopropanecarboxylate (1.36 g) in methanol (16 mL) was added 10% palladium hydroxide-carbon (containing 50% water, 280 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hr under a hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=10/1→1/4) to give the title compound as a colorless solid (yield: 164 mg, yield:22.8%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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=6.6Hz), 3.75-3.88(1H,m), 4.43(1H,d,J=6.8Hz), 5.45(1H,brs).

Reference Example 59

rac-4-((6R,7R)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)-2-chlorobenzonitrile



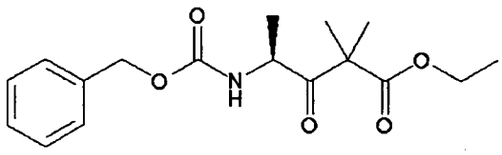
Using (6RS,7RS)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (162 mg), 4-bromo-2-chlorobenzonitrile

(157 mg), cesium carbonate (310 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (30 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (75 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 140 mg, 56%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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=6.4Hz), 4.29-4.41(1H,m), 4.59(1H,d,J=7.2Hz), 7.01-8.04(3H,m).

Reference Example 60

ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxopentanoate

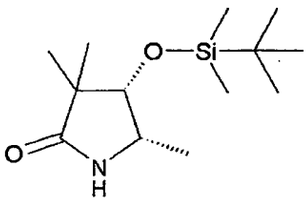


A solution of diisopropylamine (0.665 mL) in THF (25 mL) was cooled to -78°C, and n-butyllithium-hexane solution (2.93 mL, 1.6 mol/L) was added dropwise. After the completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at -78°C for 1 hr. Subsequently, ethyl 2-methylpropanoate (0.675 mL) was added dropwise, and the mixture was further stirred at -78°C for 1 hr. A solution of benzyl (4S)-4-methyl-2,5-dioxo-1,3-oxazolidine-3-carboxylate (900 mg) in THF (5.0 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was further stirred at -78°C for 20 min. Acetic acid (2.0 mL) was added to the reaction mixture and, after warming to room temperature, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=1/0→1/1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 905 mg, yield: 78.0%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.22(3H,t,J=7.2Hz), 1.31(3H,d,J=6.8Hz), 1.41(3H,s), 1.43(3Hs),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).

Reference Example 61

(4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one



A solution of ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxopentanoate (905 mg) in methanol (30 mL) was cooled to 0°C, 90% sodium borohydride (180 mg) was added, and the mixture was stirred at 0°C for 2 hr. Saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/3) to give ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-dimethyl-3-hydroxypentanoate as a colorless oil (yield: 720 mg, 79%).

A solution of ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2,2-dimethyl-3-hydroxypentanoate (720 mg) in THF (20 mL) was cooled to 0°C, tert-butyl(dimethyl)silyl trifluoromethanesulfonate (0.589 mL) and 2,6-dimethylpyridine (0.390 mL) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=1/0→1/1) to give ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2,2-dimethylpentanoate as a colorless oil (yield: 0.916 g, 94%).

To a solution of ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2,2-dimethylpentanoate (0.916 g) in methanol (20 mL) was added 10% palladium carbon (containing 50% water, 89 mg), and the mixture

was stirred at room temperature for 16 hr under a hydrogen atmosphere and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in THF (15 mL). Diisopropylethylamine (1.5 mL) was added, and the mixture was fluxed for 3 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/3) to give the title compound (yield: 161.8 mg, yield: 30.1%) and (4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one (yield: 289 mg, yield: 53.7%), each as a colorless solid.

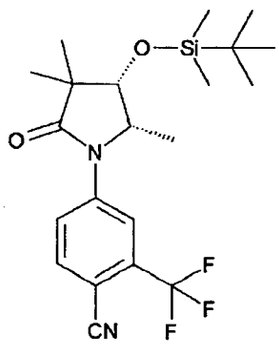
$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.07(6H,s), 0.90(9H,s), 1.17(3H,d,J=6.3Hz), 2.27(1H,dd,J=16.5,4.2Hz), 2.25(1H,dd,J=16.5,9.3Hz), 3.70-3.80(1H,m), 4.37-4.45(1H,m), 6.00(1H,brs).

(4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.09(6H,s), 0.90(9H,s), 1.06(3H,s), 1.15(3H,s), 1.25(3H,d,J=6.2Hz), 3.31-3.44(1H,m), 3.55(1H,d,J=6.8Hz), 5.17-5.42(1H,m).

Reference Example 62

4-((4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



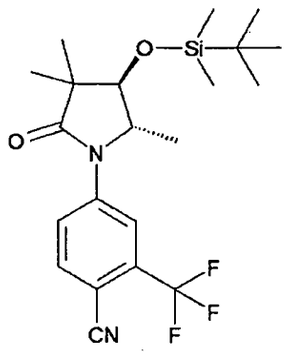

Using (4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one (161.8 mg), 4-iodo-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (205 mg), cesium carbonate (307 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (30 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (73 mg), and in the

same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 232.2 mg, yield: 87%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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=6.6Hz), 4.20(1H,d,J=7.4Hz), 4.30-4.44(1H,m), 7.77-7.93(2H,m), 8.16(1H,d,J=2.1Hz).

Reference Example 63

4-[(4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

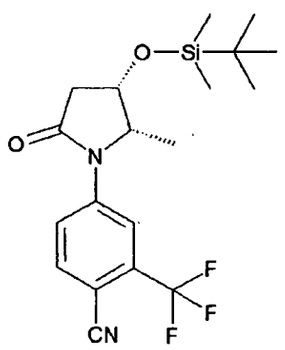


Using (4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one (266.6 mg), 4-iodo-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (340 mg), cesium carbonate (505 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (47 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (120 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless oil (yield: 391.7 mg, yield: 89%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.15(6H,s), 0.95(9H,s), 1.13(3H,s), 1.30(3H,s), 1.31(3H,d,J=6.2Hz), 3.75(1H,d,J=6.2Hz), 3.89-4.02(1H,m), 7.58-7.74(1H,m), 7.80-7.93(2H,m).

Reference Example 64

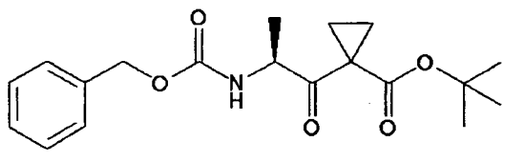
4-[(2S,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



Using (4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-methylpyrrolidin-2-one (5.00 g), 4-iodo-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (6.80 g), cesium carbonate (10.65 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (1.00 g) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (2.52 g), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 5.617 g, yield: 64.7%).
$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.13(6H,s), 0.93(9H,s), 1.28(3H,d,J=6.4Hz), 2.65(1H,dd,J=17.0,7.0Hz), 2.76(1H,dd,J=17.0,7.0Hz), 4.30-4.44(1H,m), 4.57(1H,q,J=7.0Hz), 7.82(1H,d,J=8.7Hz), 7.89(1H,dd,J=8.7,2.1Hz,1H),8.04(1H,d,J=2.1Hz).

Reference Example 65

tert-butyl 1-((2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}propanoyl)cyclopropanecarboxylate

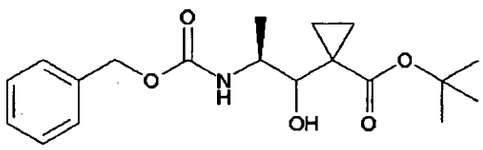


A solution of diisopropylamine (0.740 mL) in THF (25 mL) was cooled to -78°C, n-butyllithium-hexane solution (3.26 mL, 1.6 mol/L) was added dropwise and, after the completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at -78°C for 1 hr. Subsequently, a solution of tert-butyl cyclopropanecarboxylate (0.800 g) in THF (5 mL) was added dropwise, and the mixture was further stirred at -78°C for 30 min. A solution of benzyl (4S)-4-methyl-2,5-dioxo-1,3-oxazolidine-3-carboxylate (1.00 g) in THF (10 mL) was added dropwise at -78°C over 10 min, and the mixture was further stirred at -78°C for 30 min. Acetic acid (2.0 mL) was added to the reaction mixture and, after warming to room temperature, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=50/1→1/1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 401 mg, 29%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.10-1.54(2H,m), 1.41(3H,d,J=7.0Hz), 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).

Reference Example 66

tert-butyl 1-((2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-1-hydroxypropyl)cyclopropanecarboxylate

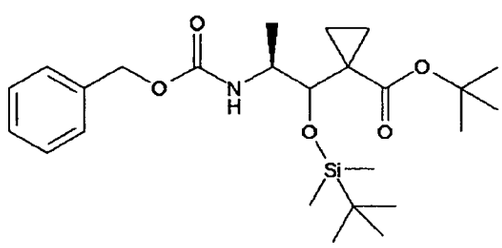


A solution of tert-butyl 1-((2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}propanoyl)cyclopropanecarboxylate (1.66 g) in methanol (25 mL) was cooled to 0°C, 90% sodium borohydride (305 mg) was added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 1.58 g, 94%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 67

tert-butyl 1-((2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)propyl)cyclopropanecarboxylate



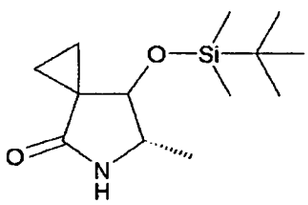
A solution of tert-butyl 1-((2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-1-hydroxypropyl)cyclopropanecarboxylate (1.58 g) in THF (15 mL) was cooled to 0°C, tert-butyl(dimethyl)silyl trifluoromethanesulfonate (1.56 mL) and 2,6-dimethylpyridine

(1.05 mL) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=1/0→1/1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 1.57 g, 75%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 68

(6S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one

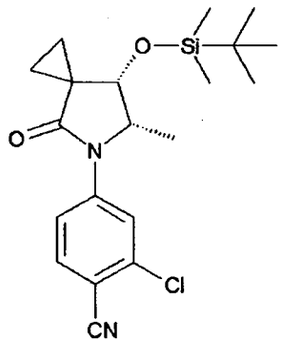



To a solution of tert-butyl 1-((2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)propyl)cyclopropanecarboxylate (693.9 mg) in methanol (8 mL) was added 10% palladium carbon (containing 50% water, 80 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hr under a hydrogen atmosphere and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in methanol (10 mL). Sodium methoxide (404 mg) was added and the mixture was refluxed for 4 hr. A saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 200.8 mg, yield: 60%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 69

4-[(6S,7S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-chlorobenzonitrile




Using (6S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (200.8 mg), 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (194.3 mg), cesium carbonate (384 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (36 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (91 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound (yield: 68.4 mg, yield: 22.2%) and 4-[(6S,7R)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-chlorobenzonitrile (yield: 161 mg, yield: 52.4%) were obtained each as a colorless solid.

4-[(6S,7S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-chlorobenzonitrile;

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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=6.4Hz), 4.29-4.41(1H,m), 4.59(1H,d,J=7.2Hz), 7.01-8.04(3H,m).

4-[(6S,7R)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-chlorobenzonitrile

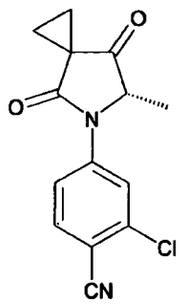
$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.06(3H,s), 0.10(3H,s), 0.89(9H,s), 0.97-1.17(2H,m), 1.21-1.42(2H,m), 1.36(3H,d,J=6.6Hz), 3.79-3.82(1H,m), 4.06-4.19(1H,m), 7.54-7.69(2H,m), 7.91-7.95(1H,m).

mp:169-172°C.

Reference Example 70

2-chloro-4-[(6S)-6-methyl-4,7-dioxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-

yl]benzonitrile



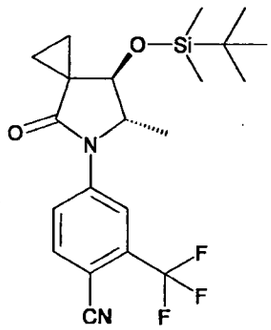

A solution of oxalyl chloride (0.050 mL) in methylene chloride (2.0 mL) was cooled to -60°C, dimethyl sulfoxide (0.062 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. A solution of 2-chloro-4-[(6S,7R)-7-hydroxy-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]benzonitrile (40.1 mg) in methylene chloride (2.5 mL) was added dropwise to the reaction mixture, and the mixture was stirred at -40°C for 1 hr. Triethylamine (0.202 mL) was added, and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:hexane/ethyl acetate=50/1→1/1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield: 35 mg, 88%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$) 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

Reference Example 71

4-[(6S,7R)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



Using (6S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (720.5 mg), 4-iodo-2-trifluoromethylbenzonitrile (921.3 mg), cesium carbonate (1.38 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (129 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (326 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound (yield: 670 mg, yield 56%) and 4-[(6S,7S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (yield: 309 mg, 26%) were obtained each as a colorless solid.

4-[(6S,7R)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

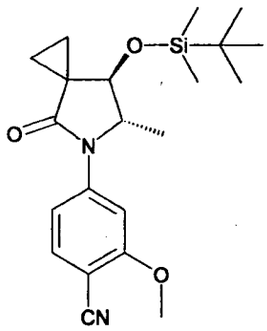
$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.06(3H,s), 0.10(3H,s), 0.90(9H,s), 0.99-1.18(2H,m), 1.21-1.33(1H,m), 1.31-1.44(1H,m), 1.37(3H,d,J=6.4Hz), 3.79-3.86(1H,m), 4.09-4.25(1H,m), 7.79-7.86(2H,m), 8.23(1H,s).

4-[(6S,7S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 72

4-[(6S,7R)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-methoxybenzonitrile

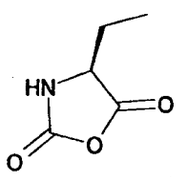


Using (6S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (762.2 mg), 4-bromo-2-methoxybenzonitrile (724 mg), cesium carbonate (1.46 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (136.6 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (345.3 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 760 mg, 66%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 73

(4S)-4-ethyl-1,3-oxazolidine-2,5-dione

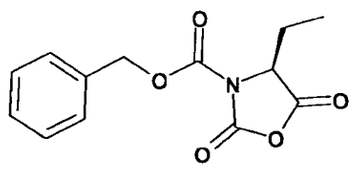


To a suspension of (2S)-2-aminobutanoic acid (10 g) and activated carbon (116 mg) in tetrahydrofuran (50 mL) was added dropwise a solution of triphosgene (10.07 g) in tetrahydrofuran (50 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at 50°C for 2 hr. The same experimental process was performed twice, in each of which insoluble materials were filtered off with celite, and the filtrates were combined and concentrated under reduced pressure. The residue was washed with hexane to give the title compound as a solid (yield: 22.39 g, 89%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.06(3H,t,J=7.5Hz), 1.81-2.03(2H,m), 4.29-4.38(1H,m), 5.79(1H,brs).

Reference Example 74

Benzyl (4S)-4-ethyl-2,5-dioxo-1,3-oxazolidine-3-carboxylate

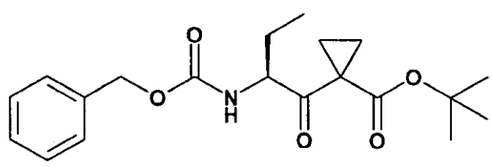


A solution of (4S)-4-ethyl-1,3-oxazolidine-2,5-dione (69.57 g) and benzyl chloroformate (101.1 g) in tetrahydrofuran (800 mL) was cooled to 0°C, N-methylmorpholine (81.74 g) was added dropwise, and the mixture was stirred at 0°C for 2 hr. A 4 mol/L hydrogen chloride - ethyl acetate solution (86.9 mL) was added dropwise at 0°C to the reaction mixture, and the precipitated morpholine hydrochloride was filtered off with celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound as a pale-yellow oil (yield: 91.58 g, 52%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 75

tert-butyl 1-((2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}butanoyl)cyclopropanecarboxylate



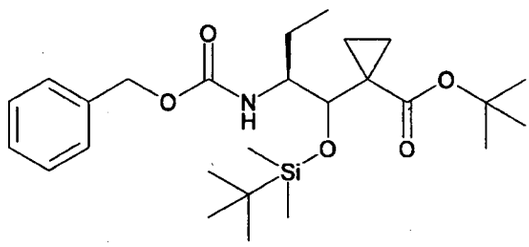
A solution of diisopropylamine (3.76 mL) in tetrahydrofuran (50 mL) was cooled to -78°C, n-butyllithium-hexane solution (16.56 mL, 1.6 mol/L) was added dropwise and, after the completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at -78°C for 1 hr. Subsequently, a solution of tert-butyl cyclopropanecarboxylate (3.77 g) in tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise, and the mixture was further stirred at -78°C for 30 min. A solution of benzyl (4S)-4-ethyl-2,5-dioxo-

1,3-oxazolidine-3-carboxylate (3.49 g) in tetrahydrofuran (50 mL) was added dropwise at -78°C for 30 min and the mixture was stirred at -78°C for 30 min. Acetic acid was added to the reaction mixture at -78°C, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=1/0→2/1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 1.16 g, 24%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 76

tert-butyl 1-((2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)cyclopropanecarboxylate



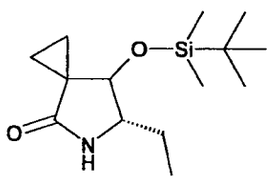
To a solution of tert-butyl 1-((2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}butanoyl)cyclopropanecarboxylate (1.16 g) in methanol (25 mL) was added sodium borohydride (180 mg) at 0°C, and the mixture was stirred at 0°C for 30 min. Aqueous ammonium chloride was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=50/1→1/1) to give tert-butyl 1-((2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-1-hydroxybutyl)cyclopropanecarboxylate as a colorless oil (yield: 914.8mg, yield:78%).

To a solution of tert-butyl 1-((2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-1-hydroxybutyl)cyclopropanecarboxylate (914.8 mg) and 2,6-lutidine (0.632 mL) in tetrahydrofuran (20 mL) was added under ice-cooling tert-butyldimethylsilane trifluoromethanesulfonate (0.934 mL) and, after warming to room temperature, the mixture was stirred for 1 hr. The reaction mixture was added to water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=50/1→2/1) to give the title compound as a colorless oil (yield: 1.18 g, 98%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 77

(6S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-ethyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one



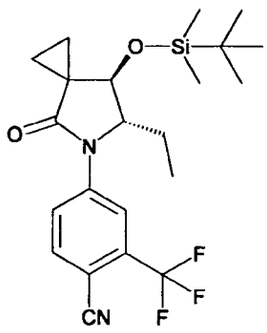

To a solution of tert-butyl 1-((2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-1-(tert-butyldimethylsilyloxy)butyl)cyclopropanecarboxylate (1.18 g) in methanol (20 mL) was added 10% palladium carbon (150 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hr under a hydrogen atmosphere and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in methanol (20 mL). Sodium methoxide (230 mg) was added and the mixture was refluxed for 2.5 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified

by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/2) to give the title compound as a colorless oil (yield: 397.8 mg, 60%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 78

4-[(6S,7R)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-ethyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

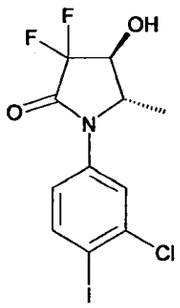



Using (6S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-ethyl-5-azaspiro[2.4]heptan-4-one (397.8 mg), 4-iodo-2-trifluoromethylbenzonitrile (482 mg), cesium carbonate (721 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (68 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (171 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 433.7mg, yield: 67%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 79

(4S,5S)-1-(3-chloro-4-iodophenyl)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one

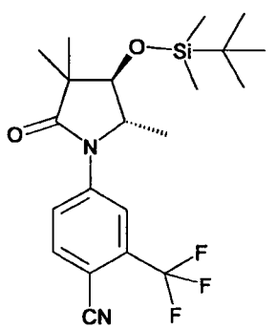


To a solution of (4S,5S)-1-(3-chlorophenyl)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one (110.5 mg) and N-iodosuccinimide (130 mg) in acetic acid (3 mL) was added dropwise conc. sulfuric acid (3 drops), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. The reaction mixture was concentrated, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:hexane/ethyl acetate=50/1→1/2) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield: 113 mg, 69%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.38(3H,dd,J=6.5,1.2Hz), 2.38(1H,brs), 4.05-4.23(2H,m), 7.14(1H,dd,J=8.7,2.5Hz), 7.64(1H,d,J=2.5Hz), 7.90(1H,d,J=8.7Hz).

Reference Example 80

4-[(4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



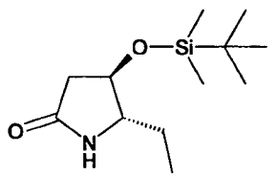
Using (4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethylpyrrolidin-2-one (266.6 mg), 4-iodo-2-trifluoromethylbenzonitrile (340 mg), cesium carbonate (505 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (47 mg) and 4,5-

bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (120 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a pale-yellow oil (yield: 391.7 mg, yield: 89%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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=6.2Hz), 3.75(1H,d,J=6.2Hz), 3.89-4.02(1H,m), 7.58-7.74(1H,m), 7.80-7.93(2H,m).

Reference Example 81

(4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one




A solution of diisopropylamine (74.5 mL) in tetrahydrofuran (1 L) was cooled to -78°C, n-butyllithium-hexane solution (329 mL, 1.6 mol/L) was added dropwise, and the mixture was stirred for 1 hr. Ethyl acetate (51.6 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at -78°C for 1 hr. Then, a solution of benzyl [(1S)-1-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)propyl]carbamate prepared from (2S)-2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}butanoic acid (50 g) and N,N'-carbonyldiimidazole (39.5 g) in tetrahydrofuran (300 mL) was added dropwise at -78°C. After stirring at -78°C for 1 hr, acetic acid was added to the reaction mixture. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=1/0→2/1) to give ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxohexanoate as a colorless oil (yield: 36.7 g, 57%).

To a solution of ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-oxohexanoate (70.68 g) in methanol (500 mL) was added sodium borohydride (9.66 g) at -78°C, and the mixture was stirred at -78°C for 1 hr and at room temperature for 1 hr. Saturated aqueous ammonium chloride was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted

with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate) to give ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-hydroxyhexanoate (yield: 63.2 g, 89%) as a colorless solid.

To a solution of ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-hydroxyhexanoate (63.2 g) and 2,6-lutidine (47.6 mL) in tetrahydrofuran (800 mL) was added tert-butyldimethylsilane trifluoromethanesulfonate (70 mL) under ice-cooling and, after warming to room temperature, and the mixture was stirred for 1 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=1/0→1/1) to give ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)hexanoate as a colorless oil (yield: 64.0 g, 74%).

To a solution of ethyl (4S)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)hexanoate (64.0 g) in methanol (500 mL) was added 10% palladium carbon (containing 50% water, 6.5 g), and the mixture was stirred at room temperature for 3.5 hr under a hydrogen atmosphere and filtered. Sodium methoxide (13.6 g) was added to the filtrate, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=20/1→1/4) to give the title compound (yield: 21.6 g, 59%) and (4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one (yield:

4.64 g, 13%) as a colorless solid and a colorless oil, respectively.

(4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one

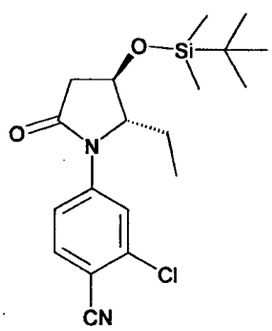
$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.07(3H,s), 0.08(3H,s), 0.88(9H,s), 0.96(3H,t,J=7.5Hz), 1.33-1.54(1H,m), 1.54-1.71(1H,m), 2.26(1H,dd,J=16.9,4.6Hz), 2.60(1H,dd,J=16.9,6.9Hz), 3.30-3.41(1H,m), 4.05-4.18(1H,m), 5.71(1H,brs).

(4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 82

4-[(2S,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-chlorobenzonitrile

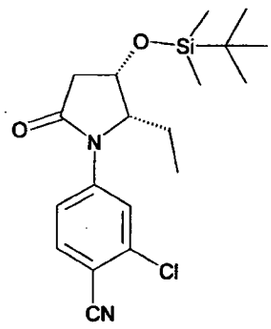



Using (4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one (320 mg), 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (325 mg), cesium carbonate (643 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (60 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (152 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 366 mg, 73%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 83

4-[(2S,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-chlorobenzonitrile

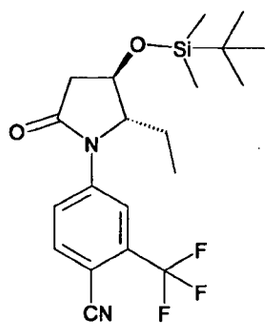


Using (4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one (470 mg), 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (477 mg), cesium carbonate (944 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (88.5 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (224 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 550 mg, 75%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 84

4-[(2S,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



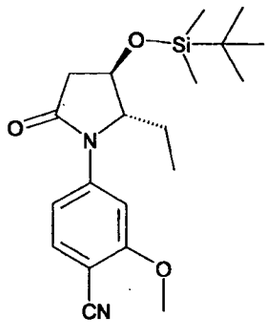
Using (4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one (1.00 g), 4-iodo-2-trifluoromethylbenzonitrile (1.46 g), cesium carbonate (2.08 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (193 mg) and 4,5-

bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (490 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 1.32 g, 78%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 85

4-[(2S,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile

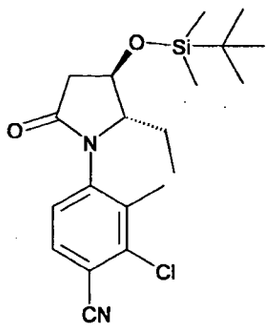



Using (4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one (1.00 g), 4-bromo-2-methoxybenzonitrile (1.00 g), cesium carbonate (2.08 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (193 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (490 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 1.04 g, 65%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 86

4-[(2S,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-chloro-3-methylbenzonitrile

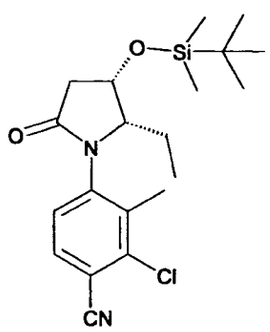


Using (4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one (1.00 g), 2-chloro-4-iodo-3-methylbenzonitrile (1.31 g), cesium carbonate (2.08 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (193 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (490 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 650 mg, 39%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 87

4-[(2S,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-chloro-3-methylbenzonitrile

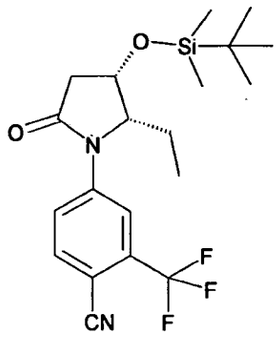


Using (4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one (1.00 g), 2-chloro-4-iodo-3-methylbenzonitrile (1.31 g), cesium carbonate (2.08 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (193 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (490 mg), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 134.5 mg, yield: 8%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 88

4-[(2S,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

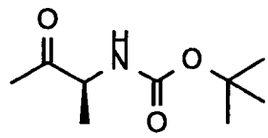



A suspension of (4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one (6.00 g), 4-iodo-2-trifluoromethylbenzonitrile (8.42 g), cesium carbonate (12.05 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (1.13 g) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (2.14 g) in toluene (70 mL) was stirred at 80°C for 18 hr. Water and ethyl acetate were added to the reaction mixture and insuluble material was filtered off. The filtrate was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=50/1→1/2) to give the title compound as a pale-yellow solid (yield: 7.76 g, 76%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 89

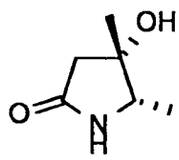
tert-butyl [(1S)-1-methyl-2-oxopropyl]carbamate



A solution of tert-butyl{(1S)-1-[methoxy(methyl)carbamoyl]ethyl}carbamate (5.26 g) in tetrahydrofuran (300 mL) was cooled with dry ice/acetone under a nitrogen atmosphere, and 1.6 mol/L-methyllithium/diethyl ether solution (38.8 mL) was added. After stirring at the same temperature for 1.5 hr, saturated aqueous ammonium chloride solution (100 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentration under reduced pressure to give the title compound as a colorless oil (yield: 4.48 g). $^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.34(3H,d,J=7.2Hz), 1.44(9H,s), 2.21(3H,s), 4.23-4.40(1H,m), 5.26(1H,brs).

Reference Example 90

(4S,5S)-4-hydroxy-4,5-dimethylpyrrolidin-2-one



A solution of diisopropylamine (3.44 g) in tetrahydrofuran (50 mL) was ice-cooled under a nitrogen atmosphere and 1.6 mol/L n-butyllithium-hexane solution (20.8 mL) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 20 min, and the reaction solution was cooled with dry ice/acetone. Ethyl acetate (3.28 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. A solution of tert-butyl [(1S)-1-methyl-2-oxopropyl]carbamate (4.48 g) in tetrahydrofuran (10 mL) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 5 hr, saturated aqueous ammonium chloride solution (100 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was

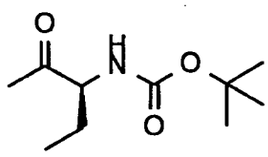
washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=0→30%), the obtained oil was dissolved in 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (50 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in tetrahydrofuran (150 mL), and diisopropylethylamine (11.5 mL) was added. The reaction solution was refluxed under heating for 4 hr, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: methanol/ethyl acetate=0→10%), and the obtained solid was recrystallized from isopropanol/hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 1.51 g, 55%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.00(3H,d,J=6.4Hz), 1.20(3H,s), 2.06(1H,d,J=6.2Hz), 2.24(1H,d,J=6.2Hz), 3.33(1H,q,J=6.4Hz), 4.72(1H,s), 7.48(1H,brs).

mp:168-171°C.

Reference Example 91

tert-butyl [(1S)-1-ethyl-2-oxopropyl]carbamate



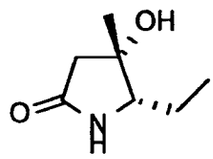
A solution of tert-butyl {(1S)-1-[methoxy(methyl)carbamoyl]propyl}carbamate (15.0 g) in tetrahydrofuran (150 mL) was cooled using dry ice/acetone under a nitrogen atmosphere, and 1.0 mol/L-methyllithium/diethyl ether solution (300 mL) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 4 hr, saturated aqueous ammonium chloride solution (300 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated aqueous ammonium chloride solution and saturated brine, dried over anhydrous magnesium

sulfate, and concentration under reduced pressure to give the title compound as a colorless oil (yield: 12.75 g).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 92

(4S,5S)-5-ethyl-4-hydroxy-4-methylpyrrolidin-2-one




A solution of diisopropylamine (7.50 g) in tetrahydrofuran (110 mL) was ice-cooled under a nitrogen atmosphere, and 1.6 mol/L n-butyllithium-hexane solution (45.4 mL) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 30 min, and the reaction solution was cooled with dry ice/acetone. Ethyl acetate (7.17 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hr. A solution of tert-butyl [(1S)-1-ethyl-2-oxopropyl]carbamate (9.75 g) in tetrahydrofuran (60 mL) was added, and the mixture was stirred at the same temperature for 5.5 hr. A saturated aqueous ammonium chloride solution (200 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated aqueous ammonium chloride solution and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=10→30%) and the obtained oil was dissolved in 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (80 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in tetrahydrofuran (285 mL), and diisopropylethylamine (22.2 mL) was added. The reaction solution was refluxed under heating for 4 hr, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel

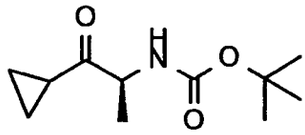
column chromatography (eluent: methanol/ethyl acetate=3→13%), and the obtained solid was recrystallized from ethyl acetate/hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 4.69 g, 68%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.04(3H,dd,J=7.5Hz), 1.40(3H,s), 1.44-1.62(1H,m), 1.62-1.80(1H,m), 2.46(2H,d,J=1.5Hz), 2.80(1H,s), 3.32(1H,dd,J=9.4,4.2Hz), 6.78(1H,brs).

mp:87-111°C.

Reference Example 93

tert-butyl [(1S)-2-cyclopropyl-1-methyl-2-oxoethyl]carbamate

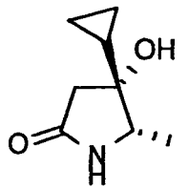


A solution of tert-butyl {(1S)-1-[methoxy(methyl)carbamoyl]ethyl}carbamate (10.0 g) in tetrahydrofuran (110 mL) was cooled using dry ice/acetone under a nitrogen atmosphere, and 1.0 mol/L-cyclopropylmagnesium bromide/tetrahydrofuran solution (100 mL) was added. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 5 hr, saturated aqueous ammonium chloride solution (200 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=0→30%) to give the title compound as a yellow oil (yield: 3.65 g, 40%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.88-1.01(2H,m), 1.02-1.17(2H,m), 1.42(3H,d,J=7.4Hz), 1.45(9H,s), 1.95-2.06(1H,m), 4.43-4.60(1H,m), 5.35(1H,brs).

Reference Example 94

(4R,5S)-4-cyclopropyl-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one



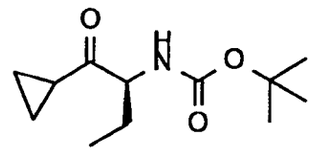
A solution of diisopropylamine (4.06 g) in tetrahydrofuran (40 mL) was ice-cooled under a nitrogen atmosphere, and 1.6 mol/L n-butyllithium-hexane solution (24.6 mL) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 20 min, and the reaction solution was cooled with dry ice/acetone. Ethyl acetate (3.88 mL) was added to the reaction solution, the mixture was stirred at the same temperature for 30 min, and a solution of tert-butyl [(1S)-2-cyclopropyl-1-methyl-2-oxoethyl]carbamate (3.65 g) in tetrahydrofuran (10 mL) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 7 hr, saturated aqueous ammonium chloride solution (100 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=0→30%), the obtained oil was dissolved in 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (30 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in tetrahydrofuran (80 mL), and diisopropylethylamine (8.09 mL) was added. The reaction solution was refluxed under heating for 4 hr, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: methanol/ethyl acetate=0→5%), and the obtained solid was recrystallized from ethyl acetate/hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 1.65 g, 71%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.27-0.61(4H,m), 0.93-1.06(1H,m), 1.24(3H,d,J=6.6Hz), 2.04(1H,s), 2.22(1H,d,J=17.2Hz), 2.38(1H,d,J=17.2Hz), 3.71(1H,q,J=6.6Hz), 5.90(1H,brs).

mp:133-140°C.

Reference Example 95

tert-butyl [(1S)-1-(cyclopropylcarbonyl)propyl]carbamate

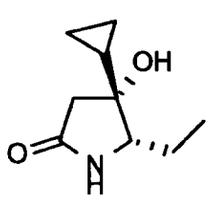


A solution of tert-butyl {(1S)-1-[methoxy(methyl)carbamoyl]propyl}carbamate (14.3 g) in tetrahydrofuran (130 mL) was ice-cooled under a nitrogen atmosphere, and 1.0 mol/L-cyclopropylmagnesium bromide/tetrahydrofuran solution (300 mL) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 4.5 hr, saturated aqueous ammonium chloride solution (300 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated aqueous ammonium chloride solution and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=0→16%) to give the title compound as a colorless oil (yield: 10.7 g, 94%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.90(3H,dd,J=7.6,7.4Hz), 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).

Reference Example 96

(4R,5S)-4-cyclopropyl-5-ethyl-4-hydroxypyrrolidin-2-one



A solution of diisopropylamine (7.28 g) in tetrahydrofuran (110 mL) was ice-cooled under a nitrogen atmosphere, and 1.6 mol/L n-butyllithium-hexane solution (44.1 mL) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 20 min, and the

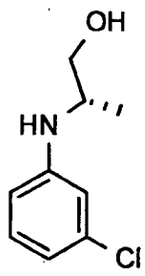
reaction solution was cooled with dry ice/acetone. Ethyl acetate (6.96 mL) was added to the reaction solution, the mixture was stirred at the same temperature for 1 hr, and a solution of tert-butyl [(1S)-1-(cyclopropylcarbonyl)propyl]carbamate (10.7 g) in tetrahydrofuran (60 mL) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 5 hr, saturated aqueous ammonium chloride solution (300 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated aqueous ammonium chloride solution and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=5→25%), the obtained oil was dissolved in 4 mol/L hydrogen chloride-ethyl acetate solution (100 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in tetrahydrofuran (300 mL), and diisopropylethylamine (22.7 mL) was added. The reaction solution was refluxed under heating for 4 hr, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: methanol/ethyl acetate=3→10%), and the obtained solid was recrystallized from ethyl acetate/diethyl ether/hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 2.80 g, 39%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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=17.0Hz), 2.37(1H,d,J=17.0Hz), 2.44(1H,s), 3.45(1H,dd,J=9.4,4.0Hz), 6.69(1H,brs).

mp:87-102°C.

Reference Example 97

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

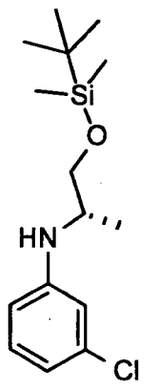


A solution of (2S)-2-aminopropan-1-ol (11.7 g), 1-chloro-3-iodobenzene (36.1 g), tripotassium phosphate (66.4 g), copper iodide (1.42 g), and ethylene glycol (16.7 mL) in propane-2-ol (155 mL) was stirred at 80°C for 24 hr under an argon atmosphere. Water (500 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with diethyl ether. The obtained organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=0→30%) to give the title compound as a colorless oil (yield: 26.9 g, 97%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.21(3H,d,J=6.0Hz), 1.78(1H,brs), 3.47-3.68(3H,m), 3.72(1H,brd,J=10.0Hz), 6.51(1H,ddd,J=8.1,2.3,0.8Hz), 6.63(1H,dd,J=2.3,2.1Hz), 6.68(1H,ddd,J=7.9,2.1,0.8Hz), 7.07(1H,dd,J=8.1,7.9Hz).

Reference Example 98

N-[(1S)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-methylethyl]-3-chloroaniline



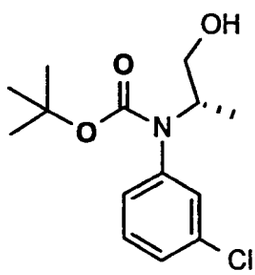
To a solution of (2S)-2-[(3-chlorophenyl)amino]propane-1-ol (7.00 g) in N,N-dimethylformamide (19 mL) were added

imidazole (2.82 g) and tert-butyl(chloro)dimethylsilane (6.38 g), and the mixture was stirred at 50°C for 14 hr. Water (200 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with diethyl ether. The obtained organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=0→40%) to give the title compound as a colorless oil (yield: 7.40 g, 65%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.04(3H,s), 0.05(3H,s), 0.90(9H,s), 1.19(3H,d,J=6.2Hz), 3.46-3.57(1H,m), 3.61(2H,d,J=4.2Hz), 3.90(1H,d,J=7.4Hz), 6.46(1H,d,J=8.1Hz), 6.58(1H,s), 6.63(1H,d,J=7.9Hz), 7.05(1H,dd,J=8.1,7.9Hz).

Reference Example 99

tert-butyl (3-chlorophenyl)[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]carbamate



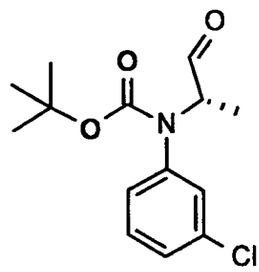

A solution of N-[(1S)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-methylethyl]-3-chloroaniline (2.66 g) in tetrahydrofuran (20 mL) was cooled using dry ice/acetone under a nitrogen atmosphere, and 1.6 mol/L n-butyllithium-hexane solution (6.65 mL) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 30 min, a solution of di-tert-butyl-dicarbonate (2.52 g) in tetrahydrofuran (5 mL) was added. The reaction solution was warmed to room temperature and stirred for 4 hr, water (50 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=0→5%), the obtained oil was dissolved in tetrahydrofuran (25 mL). 1.0 mol/L Tetrabutylammonium

fluoride/tetrahydrofuran solution (11.5 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was stirred at room temperature for 4 hr. Water (50 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=0→40%) to give the title compound as a colorless oil (yield: 1.61 g, 64%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 100

tert-butyl (3-chlorophenyl)[(1S)-1-methyl-2-oxoethyl]carbamate

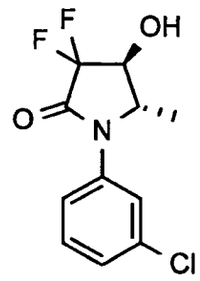



A solution of oxalyl chloride (318 mg) in methylene chloride (6 mL) was cooled using dry ice/acetone under a nitrogen atmosphere, and a solution of DMSO (258 mg) in methylene chloride (6 mL) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 10 min, a solution of tert-butyl (3-chlorophenyl)[(1S)-2-hydroxy-1-methylethyl]carbamate (500 mg) in methylene chloride (8 mL) was added, and the mixture was stirred at the same temperature for 10 min. Triethylamine (0.925 mL) was added, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. Water (30 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentration under reduced pressure to give the title compound as a colorless oil (yield: 480 mg, 96%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 101

(4S,5S)-1-(3-chlorophenyl)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one



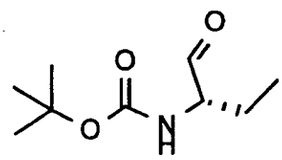

tert-Butyl (3-chlorophenyl)[(1S)-1-methyl-2-oxoethyl]carbamate (19.5 g) and ethyl bromodifluoroacetate (41.3 g) were dissolved in tetrahydrofuran (110 mL), and to a suspension of a zinc powder (13.6 g) in tetrahydrofuran (25 mL) was added dropwise the solution at room temperature. After heating under reflux for 1 hr, the mixture was cooled to room temperature, 1 mol/L aqueous potassium hydrogen sulfate solution (300 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracted organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=0→10%), the obtained oil was dissolved in 4 mol/L hydrogen chloride/ethyl acetate solution (100 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, tetrahydrofuran (275 mL) and diisopropylethylamine (21.3 mL, 119 mmol) were added, and the mixture was heated under reflux for 12 hr. The reaction solution was cooled to room temperature, water (200 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column

chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=10→40%) to give the title compound as a yellow oil (yield: 3.76 g, 21%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.37(3H,dd,J=6.4,1.3Hz), 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).

Reference Example 102

tert-butyl [(1S)-1-formylpropyl]carbamate



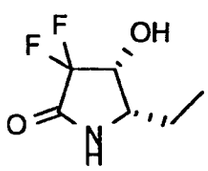
A solution of tert-butyl[(1S)-1-(hydroxymethyl)propyl]carbamate (30.0 g) in dimethyl sulfoxide (300 mL) was ice-cooled under a nitrogen atmosphere, and triethylamine (64.4 mL) and a solution of sulfur trioxide·pyridine complex (80.7 g) in dimethyl sulfoxide (300 mL) were successively added. The mixture was stirred at the same temperature for 30 min and then at room temperature for 3 hr, 1 mol/L aqueous citric acid solution (500 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with diethyl ether. The obtained organic layer was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=0→30%) to give the title compound as a white powder (yield: 24.3 g, 85%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Reference Example 103

(4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxypyrrolidin-2-one



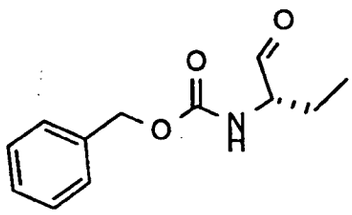
tert-Butyl [(1S)-1-formylpropyl]carbamate (24.00 g) and ethyl bromodifluoroacetate (77.0 g) were dissolved in tetrahydrofuran (220 mL), and to a suspension of a zinc powder (25.4 g) in tetrahydrofuran (50 mL) was added dropwise the solution at room temperature. After heating under reflux for 1 hr, the mixture was cooled to room temperature, 1 mol/L aqueous potassium hydrogen sulfate solution (400 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extracted organic layer was washed with water and saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=10→40%), the obtained oil was dissolved in 4 mol/L hydrogen chloride/ethyl acetate solution (150 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (600 mL). Diisopropylethylamine (32.8 mL) was added, and the mixture was heated under reflux for 4 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, the residue was filtered through silica gel, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was recrystallized from ethyl acetate/hexane to give the title compound as a white powder (yield: 7.20 g, 54%).

$^1$H-NMR($CD_3SOCD_3$)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=5.7Hz), 8.99(1H,brs).

mp:118-121°C.

Reference Example 104

Benzyl [(1S)-1-formylpropyl]carbamate

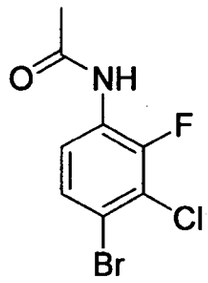


A solution of benzyl [(1S)-1-(hydroxymethyl)propyl]carbamate (30.0 g) in dimethyl sulfoxide (260 mL) was ice-cooled under a nitrogen atmosphere, and triethylamine (56.9 mL) and a solution of sulfur trioxide·pyridine complex (71.3 g) in dimethyl sulfoxide (260 mL) was successively added. The mixture was stirred at the same temperature for 1 hr, and at room temperature for 4 hr. A 1 mol/L aqueous citric acid solution (450 mL) was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with diethyl ether. The obtained organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=0→30%) to give the title compound as a colorless oil (yield: 16.3 g, 55%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 105

N-(4-bromo-3-chloro-2-fluorophenyl)acetamide

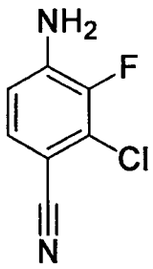



To a solution of 4-bromo-3-chloro-2-fluoroaniline (15.0 g) in ethyl acetate (200 mL) was added dropwise acetic anhydride (7.57 mL) at 0°C. Then, pyridine (10.8 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained solid was washed with hexane to give the title compound as a colorless solid (yield: 17.1 g, 96%).

$^1$H-NMR(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).

Reference Example 106

4-amino-2-chloro-3-fluorobenzonitrile

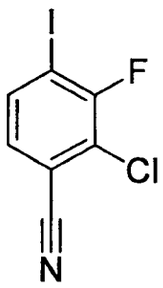



A mixture of N-(4-bromo-3-chloro-2-fluorophenyl)acetamide (17.0 g) and copper(I) cyanide (5.88 g) in N,N-dimethylformamide was stirred at 150°C overnight. After warming to room temperature, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure to give N-(3-chloro-4-cyano-2-fluorophenyl)acetamide. Ethanol (250 mL)-concentrated hydrogen chloride (26.6 mL) was added to N-(3-chloro-4-cyano-2-fluorophenyl)acetamide, and the mixture was refluxed overnight. The mixture was ice-cooled, and neutralized with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was purified by column, and the obtained solid was washed with hexane to give the title compound as a pale-yellow solid (yield: 7.0 g, 64%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:4.35(2H,br.s.),6.63-6.71(1H,m), 7.25(1H,dd,J=8.5,1.7Hz).

Reference Example 107

2-chloro-3-fluoro-4-iodobenzonitrile

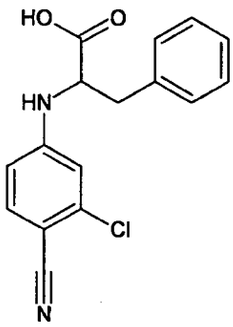



To a suspension of copper iodide (I) (9.24 g) in acetonitrile (100 mL) was added tert-butyl nitrite (90%, 6.95 g) at room temperature. Then, a solution of 4-amino-2-chloro-3-fluorobenzonitrile (6.9 g) in acetonitrile (100 mL) was added dropwise at 65°C over 1 hr. The mixture was stirred for 2 hr, and allowed to room temperature, aqueous sodium thiosulfate solution was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane→hexane/ethyl acetate=4:1). The obtained solid was washed with hexane to give the title compound as yellow crystals (yield: 7.1 g, 62%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:7.22(1H,dd,J=8.2,1.4Hz), 7.80(1H,dd,J=8.2,5.6Hz).

Reference Example 108

N-(3-chloro-4-cyanophenyl)phenylalanine



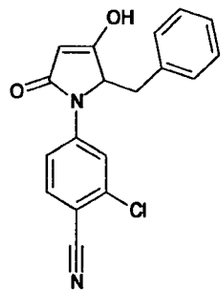

To a solution of 2-chloro-4-fluorobenzonitrile (5.0 g) in dimethyl sulfoxide (100 mL) were added phenylalanine (6.37 g) and cesium carbonate (13.6 g), and the mixture was stirred at 90°C overnight. After allowing to room temperature, ethyl acetate was added, and the mixture was extracted 3 times with

saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The aqueous layers were combined, and acidified with citric acid, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a brown oil (yield: 9.67 g, 100%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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=8.6,2.4Hz), 6.59(1H,d,J=2.3Hz), 7.12-7.19(2H,m), 7.27-7.35(3H,m), 7.40(1H,d,J=8.7Hz).

Reference Example 109

4-(2-benzyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-2-chlorobenzonitrile




To a solution of N-(3-chloro-4-cyanophenyl)phenylalanine (2.0 g), Meldrum's acid (1.05 g) and 4-(N,N-dimethylamino)pyridine (1.22 g) in tetrahydrofuran (30 mL) was added N,N'-carbonyldiimidazole (1.29 g) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature overnight. A 5% aqueous potassium hydrogen sulfate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 5% aqueous potassium hydrogen sulfate solution and saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (30 mL), and the mixture was refluxed for 45 min. After allowing to room temperature, the mixture was extracted 3 times with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The aqueous layers were combined, and acidified with citric acid, and the mixture

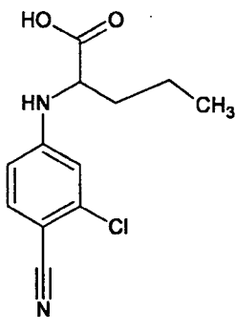
was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was recrystallized from tetrahydrofuran-hexane to give the title compound as pale-yellow crystals (yield: 1.41 g, 65%).

$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)δ:3.01-3.21(2H,m), 4.80(1H,s), 5.25(1H,t,J=3.9Hz), 6.73-6.81(2H,m), 7.13-7.18(3H,m), 7.70(1H,dd,J=8.8,2.2Hz), 7.96(1H,d,J=8.7Hz), 8.00(1H,d,J=1.9Hz), 12.50(1H,br.s.).

mp:188-189°C.

Reference Example 110

N-(3-chloro-4-cyanophenyl)norvaline

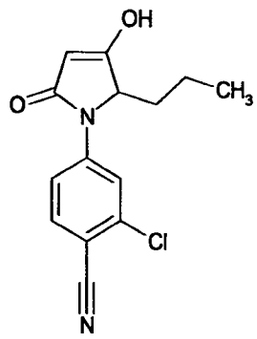



To a solution of 2-chloro-4-fluorobenzonitrile (5.0 g) in dimethyl sulfoxide (80 mL) were added L-norvaline (4.52 g) and cesium carbonate (13.6 g), and the mixture was stirred at 90°C overnight. After allowing to room temperature, ethyl acetate was added, and the mixture was extracted twice with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The aqueous layers were combined, and acidified with citric acid, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a brown oil (yield: 8.12 g, 100%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.97(3H,t,J=7.3Hz), 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=8.7,2.5Hz), 6.64(1H,d,J=2.5Hz), 7.42(1H,d,J=8.5Hz).

Reference Example 111

2-chloro-4-(3-hydroxy-5-oxo-2-propyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile



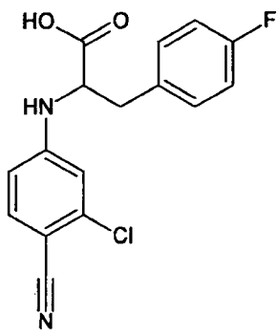

To a solution of N-(3-chloro-4-cyanophenyl)norvaline (4.0 g), Meldrum's acid (2.40 g) and 4-(N,N-dimethyl)aminopyridine (2.90 g) in tetrahydrofuran (60 mL) was added N,N'-carbonyldiimidazole (3.08 g) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature overnight. A 5% aqueous potassium hydrogen sulfate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 5% aqueous potassium hydrogen sulfate solution and saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (60 mL), and the mixture was refluxed for 45 min. After allowing to room temperature, the mixture was extracted twice with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The aqueous layers were combined, and acidified with citric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was washed with ethyl acetate to give the title compound as colorless crystals (yield: 1.89 g, 43%).

$^1$H-NMR(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=4.0Hz), 5.03(1H,s), 7.66(1H,dd,J=8.7,2.1Hz), 7.92(1H,d,J=8.9Hz), 8.05(1H,d,J=1.9Hz), 12.40(1H,br.s.).

mp:156-158°C.

Reference Example 112

N-(3-chloro-4-cyanophenyl)-4-fluorophenylalanine

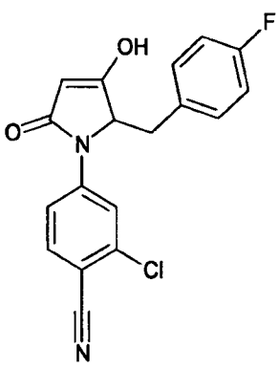


To a solution of 2-chloro-4-fluorobenzonitrile (1.8 g) in dimethyl sulfoxide (30 mL) were added 4-fluorophenylalanine (2.54 g) and cesium carbonate (4.90 g), and the mixture was stirred at 90°C overnight. After allowing to room temperature, ethyl acetate was added, and the mixture was extracted twice with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The aqueous layers were combined, and acidified with citric acid, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a brown oil (yield: 3.69 g, 100%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:3.07-3.30(2H,m), 4.40(1H,q,J=5.9Hz), 4.72(1H,d,J=6.6Hz), 6.46(1H,dd,J=8.7,2.3Hz), 6.60(1H,d,J=2.3Hz), 6.94-7.05(2H,m), 7.07-7.16(2H,m), 7.41(1H,d,J=8.7Hz).

Reference Example 113

2-chloro-4-[2-(4-fluorobenzyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]benzonitrile



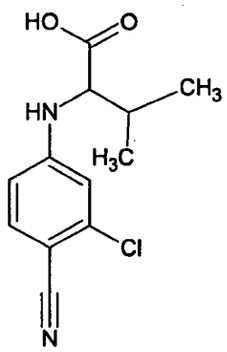
To a solution of N-(3-chloro-4-cyanophenyl)-4-fluorophenylalanine (3.67 g), Meldrum's acid (1.74 g) and 4-(N,N-dimethylamino)pyridine (2.11 g) in tetrahydrofuran (50 mL) was added N,N'-carbonyldiimidazole (2.24 g, 13.8 mmol) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature overnight. A 5% aqueous potassium hydrogen sulfate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 5% aqueous potassium hydrogen sulfate solution and saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (50 mL), and the mixture was refluxed for 45 min. After allowing to room temperature, the organic layer was washed with water and saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was washed with ethyl acetate-isopropyl ether to give the title compound as colorless crystals (yield: 2.54 g, 64%).

$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)δ:2.99-3.20(2H,m), 4.82(1H,s), 5.24(1H,t,J=3.8Hz), 6.74-6.86(2H,m), 6.94-7.06(2H,m), 7.70(1H,dd,J=8.8,2.2Hz), 7.95(1H,d,J=8.7Hz), 8.00(1H,d,J=2.1Hz), 12.52(1H,br.s.).

mp:192-194°C.

Reference Example 114

N-(3-chloro-4-cyanophenyl)valine



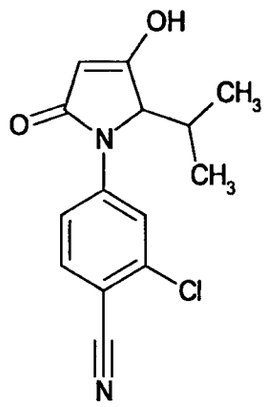

To a solution of 2-chloro-4-fluorobenzonitrile (3.50 g) in dimethyl sulfoxide (60 mL) were added L-valine (3.16 g) and cesium carbonate (9.53 g), and the mixture was stirred at 90°C overnight. After allowing to room temperature, ethyl acetate was added, and the mixture was extracted twice with saturated

aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The aqueous layers were combined, and acidified with citric acid, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a brown oil (yield: 5.69 g, 100%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Reference Example 115

2-chloro-4-[3-hydroxy-2-(1-methylethyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]benzonitrile




To a solution of N-(3-chloro-4-cyanophenyl)valine (5.66 g), Meldrum's acid (3.39 g) and 4-(N,N-dimethylamino)pyridine (4.11 g) in tetrahydrofuran (70 mL) was added N,N'-carbonyldiimidazole (4.36 g) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature overnight. A 5% aqueous potassium hydrogen sulfate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 5% aqueous potassium hydrogen sulfate solution and saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (70 mL), and the mixture was refluxed for 45 min. After allowing to room temperature, the organic layer was washed with water and saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the

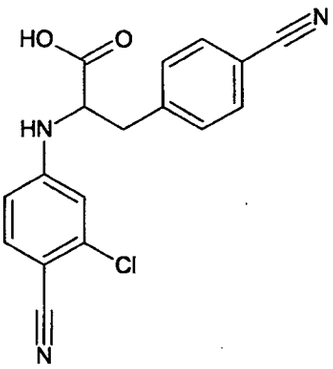
obtained residue was washed with ethyl acetate-isopropyl ether to give the title compound as colorless crystals (yield: 653 mg, 11%).

$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)δ:0.65(3H,d,J=6.8Hz), 1.12(3H,d,J=7.0Hz), 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.

Reference Example 116

N-(3-chloro-4-cyanophenyl)-4-cyanophenylalanine

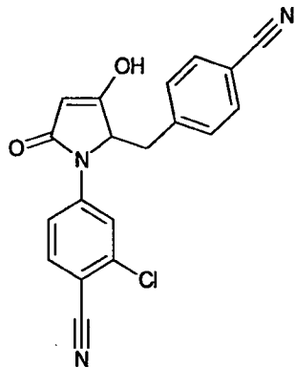



To a solution of 2-chloro-4-fluorobenzonitrile (0.90 g) in dimethyl sulfoxide (20 mL) were added 4-cyanophenylalanine (1.00 g) and cesium carbonate (2.23 g), and the mixture was stirred at 90°C overnight. After warming to room temperature, ethyl acetate was added, and the mixture was extracted twice with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The aqueous layers were combined, and acidified with citric acid, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a brown oil (yield: 1.57 g, 92%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:3.17-3.38(2H,m), 4.41-4.51(1H,m), 4.78(1H,d,J=7.7Hz), 6.49(1H,dd,J=8.6,2.4Hz), 6.63(1H,d,J=2.5Hz), 7.24-7.30(2H,m), 7.44(1H,d,J=8.5Hz), 7.56-7.64(2H,m).

Reference Example 117

2-chloro-4-[2-(4-cyanobenzyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]benzonitrile



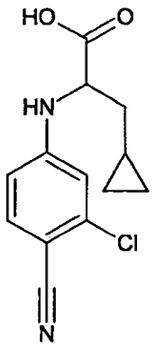
To a solution of N-(3-chloro-4-cyanophenyl)-4-cyanophenylalanine (1.57 g), Meldrum's acid (0.76 g) and 4-(N,N-dimethylamino)pyridine (0.88 g) in tetrahydrofuran (70 mL) was added N,N'-carbonyldiimidazole (0.94 g) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature overnight. A 5% aqueous potassium hydrogen sulfate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 5% aqueous potassium hydrogen sulfate solution and saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (30 mL), and the mixture was refluxed for 45 min. After allowing to room temperature, the organic layer was washed with water and saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was washed with ethyl acetate-isopropyl ether to give the title compound as pale-yellow crystals (yield: 578 mg, 34%).

$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)δ:3.08-3.30(2H,m), 4.84(1H,s), 5.33(1H, t,J=4.0Hz), 6.98(2H,d,J=8.1Hz), 7.63-7.73(3H,m), 7.94-8.00(2H,m), 12.60(1H,br.s.).

mp:190-192°C.

Reference Example 118

N-(3-chloro-4-cyanophenyl)-3-cyclopropylalanine

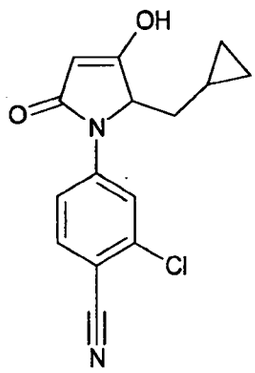


To a solution of 2-chloro-4-fluorobenzonitrile (1.33 g) in dimethyl sulfoxide (20 mL) were added 3-cyclopropyl-L-alanine (1.00 g) and cesium carbonate (3.28 g), and the mixture was stirred at 90°C overnight. After allowing to room temperature, ethyl acetate was added, and the mixture was extracted twice with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The aqueous layers were combined, and acidified with citric acid, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound as a brown oil (yield: 2.05 g, 100%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.10-0.21(2H,m), 0.47-0.58(2H,m), 0.72-0.87(1H,m), 1.71-1.92(2H,m), 4.14-4.24(1H,m), 4.95(1H,d,J=7.9Hz), 6.51(1H,dd,J=8.7,2.5Hz), 6.66(1H,d,J=2.3Hz), 7.41(1H,d,J=8.5Hz).

Reference Example 119

2-chloro-4-[2-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]benzonitrile



To a solution of N-(3-chloro-4-cyanophenyl)-3-cyclopropylalanine (2.05 g), Meldrum's acid (1.35 g) and 4-(N,N-

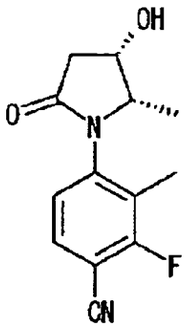
dimethylamino)pyridine (1.56 g) in tetrahydrofuran (40 mL) was added N,N'-carbonyldiimidazole (1.66 g) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature overnight. A 5% aqueous potassium hydrogen sulfate solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 5% aqueous potassium hydrogen sulfate solution and saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (40 mL), and the mixture was refluxed for 45 min. After allowing to room temperature, the organic layer was washed with water and saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the obtained residue was washed with ethyl acetate-isopropyl ether to give the title compound as pale-yellow crystals (yield: 844 mg, 34%).

$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)δ:-0.40 to -0.29(1H,m), -0.10 to 0.02(1H,m), 0.15-0.45(3H,m), 1.64-1.81(2H,m), 5.04(1H,t,J=3.8Hz), 5.08(1H,s), 7.67(1H,dd,J=8.7,2.1Hz), 7.91(1H,d,J=8.7Hz), 8.04(1H,d,J=2.1Hz), 12.39(1H,s).

mp:152-154°C.

Example 1

2-fluoro-4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile




To a solution of 4-[(2S,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-fluoro-3-methylbenzonitrile (330 mg) in THF (10 mL) was added tetrabutylammonium fluoride-THF solution (1.18 mL, 1 mol/L), and the mixture was stirred at room temperature for 5 hr. The

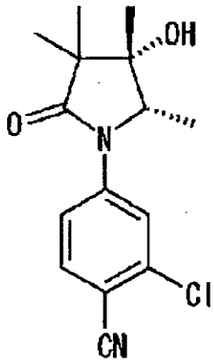
reaction mixture was added to water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, and recrystallized from hexane-ethyl acetate to give the title compound as a colorless solid (yield: 139 mg, 62%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.13(3H,d,J=6.4Hz), 1.80(1H,d,J=4.2Hz), 2.20(3H,d,J=2.7Hz), 2.60(1H,dd,J=17.4,2.3Hz), 2.87(1H,dd,J=17.4,5.7Hz), 4.15-4.26(1H,m), 4.54-4.61(1H,m), 6.98(1H,d,J=7.6Hz), 7.45-7.55(1H,m).

mp:114-115°C.

Example 2

rac-2-chloro-4-[(2R,3R)-3-hydroxy-2,3,4,4-tetramethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile




A solution of 2-chloro-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (90 mg) in THF (5 mL) was cooled to -78°C, methylmagnesium bromide-ether solution (0.22 mL, 3 mol/L) was added under a nitrogen atmosphere, and the reaction mixture was warmed to room temperature. The reaction mixture was again cooled to-78°C, a 3mol/L methylmagnesium bromide-ether solution (0.89 mL) was added, and the reaction mixture was warmed to room temperature. The reaction mixture was added to saturated aqueous ammonium chloride solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, and recrystallized from

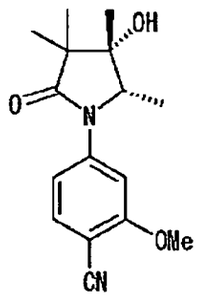
hexane-ethyl acetate to give the title compound as a colorless solid (yield: 29 mg, 30%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.12(3H,s), 1.25(3H,d,J=6.4Hz), 1.25(3H,s), 1.32(3H,s), 1.41(1H,s), 4.11(1H,q,J=6.4Hz), 7.36(1H,dd,J=8.5,2.1Hz), 7.56(1H,d,J=2.1Hz), 7.67(1H,d,J=8.5Hz).

mp:161-163°C.

Example 3

rac-4-[(2R,3R)-3-hydroxy-2,3,4,4-tetramethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile



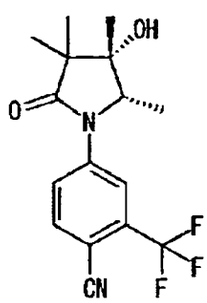

Using 2-methoxy-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (100 mg) and methylmagnesium bromide-THF solution (3.67 mL, 1.0 mol/L), and in the same manner as in Example 2, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 96 mg, 90%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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=8.3,1.9Hz), 7.26(1H,d,J=1.9Hz), 7.54(1H,d,J=8.3Hz).

mp:134-135°C.

Example 4

rac-4-[(2R,3R)-3-hydroxy-2,3,4,4-tetramethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile




Using 2-(trifluoromethyl)-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (100 mg) and methylmagnesium

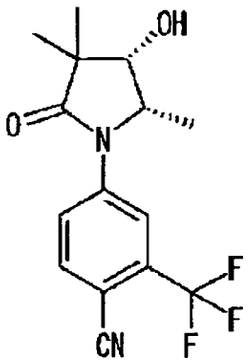
bromide-THF solution (3.22 mL, 1.0 mol/L), and in the same manner as in Example 2, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 77 mg, 73%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.13(3H,s), 1.26(3H,d,J=6.2Hz), 1.26(3H,s), 1.34(3H,s), 1.47(1H,s), 4.18(1H,q,J=6.4Hz), 7.68(1H,dd,J=8.5,2.1Hz), 7.79(1H,d,J=2.1Hz), 7.84(1H,d,J=8.5Hz).

mp:197-199°C.

Example 5

rac-4-[(4R,5R)-4-hydroxy-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



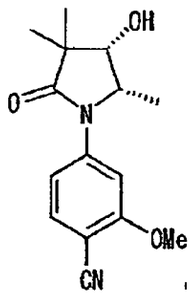

A solution of 2-(trifluoromethyl)-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (50 mg) in THF (5 mL) was cooled to -78°C, lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (0.242 mL, 1 mol/L) was added, and the mixture was stirred at -78°C for 30 min. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, and the obtained solid was recrystallized from hexane-ethyl acetate to give the title compound as a colorless solid (yield: 32.2 mg, 64%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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:120.5-121.5°C.

Example 6

rac-4-[(4R,5R)-4-hydroxy-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile



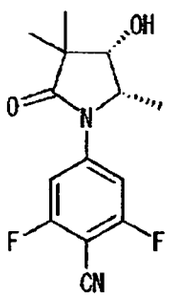

Using 2-methoxy-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (100 mg) and lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (0.551 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 75 mg, 74%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.23(3H,s), 1.30-1.34(6H,m), 1.78(1H,d,J=5.3Hz), 3.94(3H,s), 4.10(1H,t,J=5.4Hz), 4.37-4.47(1H,m), 6.80(1H,dd,J=8.5,1.9Hz), 7.46(1H,d,J=1.9Hz), 7.55(1H,d,J=8.5Hz).

mp:130-132°C.

Example 7

rac-2,6-difluoro-4-[(4R,5R)-4-hydroxy-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



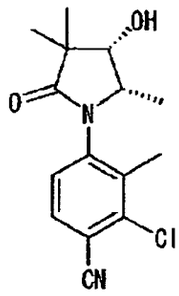

Using 2,6-difluoro-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (100 mg) and lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (0.539 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 67 mg, 67%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.23(3H,s), 1.30(3H,s), 1.36(3H,d,J=6.6Hz), 1.83(1H,d,J=5.1Hz), 4.13(1H,t,J=5.6Hz), 4.31-4.41(1H,m), 7.25-7.32(2H,m).

mp:139.5-140.5°C.

Example 8

rac-2-chloro-4-[(4R,5R)-4-hydroxy-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile



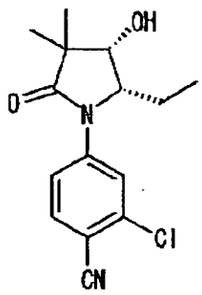

Using 2-chloro-3-methyl-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (23 mg) and lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (0.119 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 15 mg, 66%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.10(3H,d,J=6.6Hz), 1.27(3H,brs), 1.31(3H,s), 1.75(1H,d,J=4.3Hz), 2.29(3H,s), 4.05(1H,t,J=4.3Hz), 4.29(1H,brs), 7.05(1H,brs), 7.56(1H,d,J=8.1Hz).

mp:219-221°C.

Example 9

rac-2-chloro-4-[(4R,5R)-5-ethyl-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



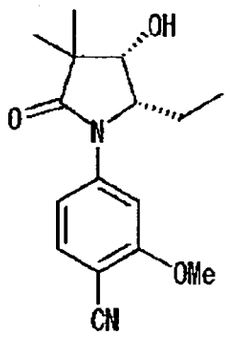

Using 2-chloro-4-(5-ethyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (60 mg) and lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (0.307 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 50 mg, 84%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.03(3H,t,J=7.5Hz), 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=8.5,2.1Hz), 7.56(1H,d,J=2.1Hz), 7.67(1H,d,J=8.5Hz).

mp:166-168°C.

Example 10

rac-4-[(4R,5R)-5-ethyl-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile



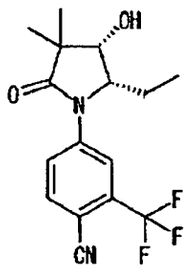

Using 4-(5-ethyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-methoxybenzonitrile (120 mg) and lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (0.629 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 93 mg, 77%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.01(3H,t,J=7.5Hz), 1.21(3H,s), 1.32(3H,s), 1.48-1.88(3H,m), 3.94(3H,s), 4.11(2H,dd,J=4.0,1.9Hz), 6.74(1H,dd,J=8.3,1.9Hz), 7.26(1H,d,J=1.9Hz), 7.55(1H,d,J=8.3Hz).

mp:143.4-145°C.

Example 11

rac-4-[(4R,5R)-5-ethyl-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



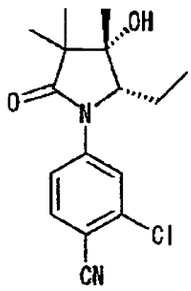

Using 4-(5-ethyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (120 mg) and lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (0.555 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 76 mg, 63%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.04(3H,t,J=7.5Hz), 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=8.5,2.1Hz), 7.81(1H,d,J=2.1Hz), 7.84(1H,d,J=8.5Hz).

mp:141.5-143°C.

Example 12

rac-2-chloro-4-[(2R,3R)-2-ethyl-3-hydroxy-3,4,4-trimethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



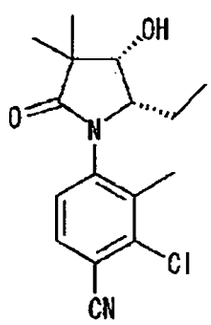

Using 2-chloro-4-(5-ethyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (48 mg) and methylmagnesium bromide-THF solution (1.65 mL, 1.0 mol/L), and in the same manner as in Example 2, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 27 mg, 53%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.01(3H,t,J=7.6Hz), 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=8.7,3.0Hz), 7.34(1H,dd,J=8.5,2.1Hz), 7.55(1H,d,J=2.1Hz), 7.67(1H,d,J=8.5Hz).

mp:197.1-198.5°C.

Example 13

rac-2-chloro-4-[(4R,5R)-5-ethyl-4-hydroxy-3,3-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile




Using 2-chloro-4-(5-ethyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)-3-methylbenzonitrile (310 mg) and lithium

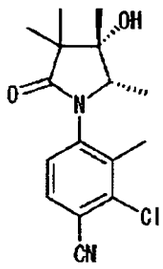
tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (1.53 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 211 mg, 68%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.92(3H,t,J=7.5Hz), 1.13-1.51(8H,m), 1.72(1H,d,J=4.2Hz), 2.23-2.35(3H,m), 3.88-4.13(2H,m), 6.99-7.19(1H,m), 7.55(1H,d,J=8.1Hz).

mp:180.5-181.5°C.

Example 14

rac-2-chloro-4-[(2R,3R)-3-hydroxy-2,3,4,4-tetramethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile



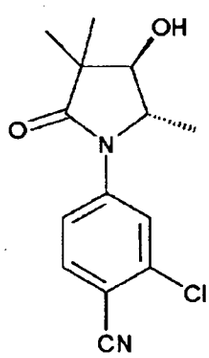

Using 2-chloro-3-methyl-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (40 mg) and methylmagnesium bromide-THF solution (1.38 mL, 1.0 mol/L), and in the same manner as in Example 2, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 24 mg, 57%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

mp:174.5-175.5°C.

Example 15

rac-2-chloro-4-[(4R,5S)-4-hydroxy-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



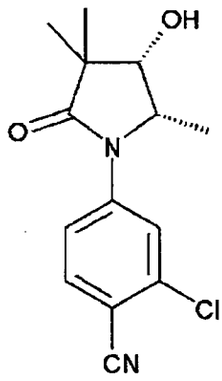
To a solution of rac-2-chloro-4-[(4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (121 mg) in THF (5.5 mL) was added tetrabutylammonium fluoride-THF solution (0.5 mL, 1 mol/L), and the mixture was stirred at room temperature for 7 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=10/1→1/2) to give the title compound as a colorless solid (yield: 47.2 mg, 55%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.17(3H,s), 1.31(3H,s), 1.37(3H,d,J=6.2Hz), 1.91(1H,d,J=5.7Hz), 3.79(1H,t,J=5.9Hz), 3.90-4.03(1H,m), 7.40(1H,dd,J=8.4,2.2Hz), 7.61-7.73(2H,m).

mp:163-164°C.

Example 16

rac-2-chloro-4-[(4R,5R)-4-hydroxy-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



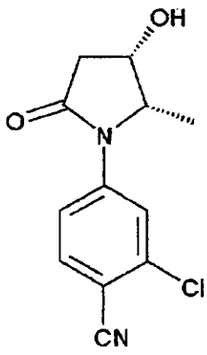

Using rac-2-chloro-4-[(4R,5R)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (400 mg) and tetrabutylammonium fluoride-THF solution (3 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 15, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 204 mg, 72%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.23(3H,s), 1.31(3H,s), 1.32(3H,d,J=6.6Hz), 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).

mp:143-144°C.

Example 17

2-chloro-4-[(4S,5S)-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



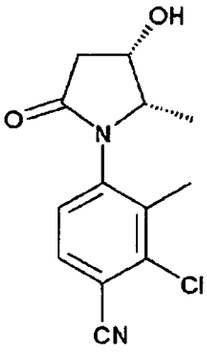

Using 2-chloro-4-[(4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (1.2 g) and tetrabutylammonium fluoride-THF solution (4 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 15, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 690 mg, 62%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.32(3H,d,J=6.3Hz), 2.00(1H,d,J=4.5Hz), 2.68(1H,dd,J=17.4,5.4Hz), 2.85(1H,dd,J=17.4,6.6Hz), 4.30-4.42(1H,m), 4.56-4.65(1H,m), 7.48(1H,dd,J=8.7,1.8Hz), 7.66(1H,d,J=8.7Hz), 7.73(1H,d,J=1.8Hz).

mp:161-162°C.

Example 18

2-chloro-4-[(4S,5S)-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile




Using 2-chloro-4-[(4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile (500 mg) and tetrabutylammonium fluoride-THF solution (1.4 mL, 1 mol/L), and

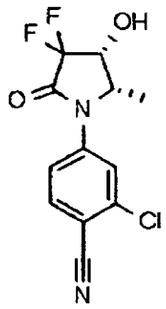
in the same manner as in Example 15, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 210 mg, 44%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.12(3H,d,J=6.6Hz), 1.90(1H,d,J=4.2Hz), 2.32(3H,s), 2.59(1H,dd,J=17.4,2.1Hz), 2.87(1H,dd,J=17.4,5.7Hz), 4.10-4.30(1H,br),4.50-4.60(1H,m), 7.00-7.20(1H,m), 7.56(1H,d,J=8.1Hz).

mp:172-173°C.

Example 19

2-chloro-4-[(4R,5S)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



Using 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (556 mg), (4R,5S)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one (448 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (219 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (113 mg) and cesium carbonate (1.18 g), and in the same manner as in Reference Example 3, the title compound was obtained as a white powder (yield: 34.2 mg, 5%).

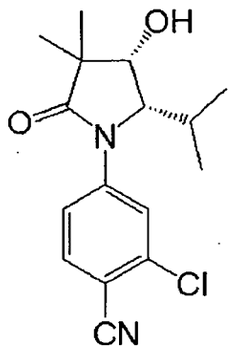
$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)δ:1.38(3H,d,J=5.3Hz), 2.79(1H,brs), 4.36-4.72(2H,m), 7.60(1H,dd,J=8.7,1.7Hz), 7.74(1H,d,J=8.7Hz), 7.85(1H,d,J=1.7Hz).

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

mp:126-127°C.

Example 20

rac-2-chloro-4-[(4R,5R)-4-hydroxy-5-isopropyl-3,3-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



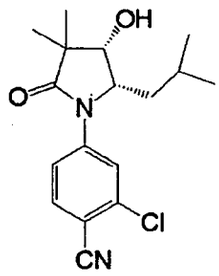
Using 2-chloro-4-(5-isopropyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (300 mg) and lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (1.48 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 209 mg, 69%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.90(3H,d,J=7.0Hz), 1.06(3H,d,J=7.0Hz), 1.19(3H,s), 1.29(3H,s), 1.63(1H,d,J=5.3Hz), 2.24-2.46(1H,m), 4.07-4.26(2H,m), 7.36(1H,dd,J=8.5,2.1Hz), 7.55(1H,d,J=2.1Hz), 7.67(1H,d,J=8.5Hz).

mp:119-121°C.

Example 21

rac-2-chloro-4-[(4R,5R)-4-hydroxy-5-isobutyl-3,3-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



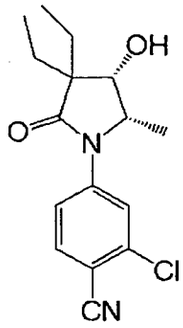
Using 2-chloro-4-(5-isobutyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (620 mg) and lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (2.92 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 363 mg, 58%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.95(3H,d,J=6.6Hz), 1.03(3H,d,J=6.4Hz), 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=4.8Hz), 4.21-4.33(1H,m), 7.31(1H,d,J=8.5Hz), 7.55(1H,s), 7.67(1H,d,J=8.5Hz).

mp:224-226°C.

Example 22

rac-2-chloro-4-[(4R,5R)-3,3-diethyl-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



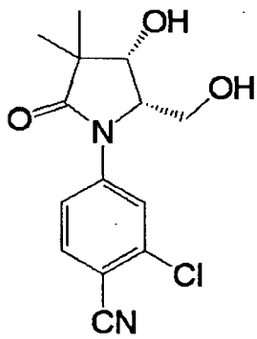

Using 2-chloro-4-(3,3-diethyl-5-methyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (67 mg) and lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (0.33 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 34.5 mg, 51%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.92(3H,t,J=7.6Hz), 1.02(3H,t,J=7.6Hz), 1.30(3H,d,J=6.4Hz), 1.57-1.95(5H,m), 4.16(1H,t,J=5.3Hz), 4.34-4.45(1H,m), 7.41(1H,dd,J=8.6,2.0Hz), 7.63-7.69(2H,m).

mp:166-168°C.

Example 23

rac-2-chloro-4-[(4R,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile

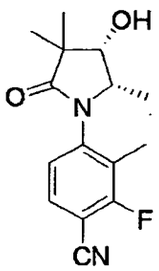



Using 2-chloro-4-[5-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (80 mg) and lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (0.82 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 45.4 mg, 56%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.24(3H,s), 1.32(3H,s), 2.40(1H,t,J=5.9Hz), 2.66(1H,d,J=4.7Hz), 3.90-4.07(2H,m), 4.33-4.45(2H,m), 7.48(1H,dd,J=8.5,2.0Hz), 7.68(1H,d,J=8.5Hz), 7.72(1H,d,J=2.0Hz).
mp:142-143°C.

Example 24

rac-2-fluoro-4-[(4R,5R)-4-hydroxy-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile

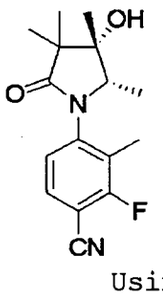



Using 2-fluoro-3-methyl-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (60 mg) and lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (0.33 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 41.4 mg, 69%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.11(3H,d,J=6.6Hz), 1.27(3H,s), 1.31(3H,s), 1.78(1H,d,J=4.3Hz), 2.16(3H,d,J=2.5Hz), 4.05(1H,t,J=4.4Hz), 4.23-4.34(1H,m), 6.97(1H,d,J=8.5Hz), 7.45-7.52(1H,m).
mp:177-178°C.

Example 25

rac-2-fluoro-4-[(2R,3R)-3-hydroxy-2,3,4,4-tetramethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile



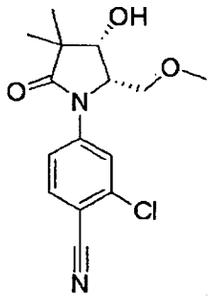

Using 2-fluoro-3-methyl-4-(3,3,5-trimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl)benzonitrile (60 mg) and methylmagnesium bromide-THF solution (2.19 mL, 1.0 mol/L), and in the same manner as in Example 2, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 40 mg, 63%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 26

rac-2-chloro-4-[(4R,5R)-4-hydroxy-5-(methoxymethyl)-3,3-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



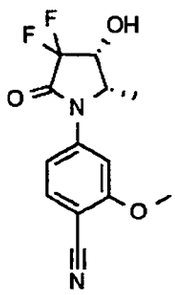

Using 2-chloro-4-[5-(methoxymethyl)-3,3-dimethyl-2,4-dioxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (170 mg) and lithium tri(sec-butyl)borohydride-THF solution (0.83 mL, 1 mol/L), and in the same manner as in Example 5, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 142 mg, 83%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 27

2-methoxy-4-[(4R,5S)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



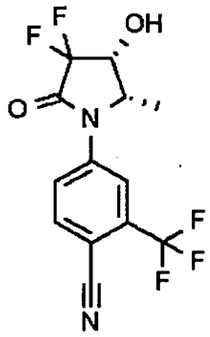

Using 4-bromo-2-methoxybenzonitrile (2.34 g), (4R,5S)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one (2.00 g), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (976 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (504 mg) and cesium

carbonate (5.30 g), and in the same manner as in Reference Example 18, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 201 mg, 7%).

$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)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=1.9Hz), 7.82(1H,d,J=8.5hz).

Example 28

2-trifluoromethyl-4-[(4R,5S)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



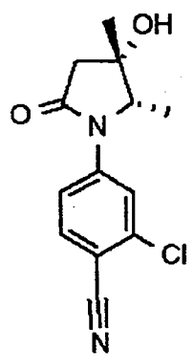
Using 2-trifluoromethyl-4-iodobenzonitrile (1.64 g), (4R,5S)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one (1.00 g), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (488 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (303 mg) and cesium carbonate (2.54 g), and in the same manner as in Reference Example 18, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 84.7 mg, 5%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 29

2-chloro-4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2,3-dimethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



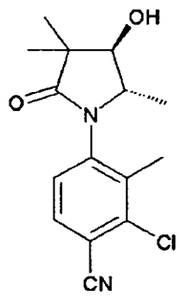
Using 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (615 mg), (4S,5S)-4-hydroxy-4,5-dimethylpyrrolidin-2-one (423 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (241 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (125 mg) and cesium carbonate (1.31 g), and in the same manner as in Reference Example 18, the title compound was obtained as a colorless solid (yield: 431 mg, 60%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.28(3H,d,J=6.4Hz), 1.52(3H,s), 2.01(1H,s), 2.63(1H,d,J=17.0Hz), 2.79(1H,d,J=17.0Hz), 4.07(1H,q,J=6.4Hz), 7.46(1H,d,J=8.7Hz), 7.67(1H,d,J=8.7Hz), 7.70(1H,s).

mp:93-99°C.

Example 30

rac-2-chloro-4-[(4R,5S)-4-hydroxy-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile



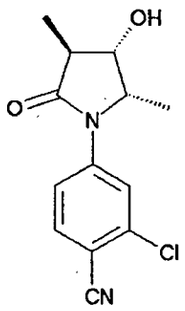

To a solution of rac-4-[(4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-chloro-3-methylbenzonitrile (103 mg) in THF (5 mL) was added tetrabutylammonium fluoride-THF solution (1.00 mL, 1 mol/L), and the mixture was stirred at room temperature for 17 hr. The reaction mixture was added to water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=50/1→1/3), and recrystallized from hexane-ethyl acetate to give the title compound as a colorless solid (yield: 41.4 mg, 28.4%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 31

2-chloro-4-[(2S,3S,4S)-3-hydroxy-2,4-dimethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



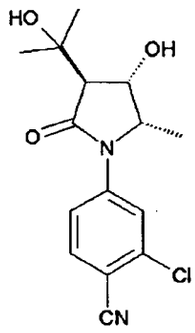

A solution of diisopropylamine (0.150 mL) in THF (7 mL) was cooled to -78°C, and n-butyllithium-hexane solution (0.648 mL, 1.6 mol/L) was added dropwise. After the completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at -78°C for 1 hr. Subsequently, a solution of 2-chloro-4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (100 mg) in THF (2.5 mL) was added dropwise, and the mixture was further stirred at -78°C for 30 min. Methyl iodide (0.124 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was further stirred at -10°C to -78°C for 30 min. Acetic acid (1.0 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was warmed to room temperature. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=10/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 44.4mg, 42.0%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 32

2-chloro-4-[(2S,3S,4R)-3-hydroxy-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



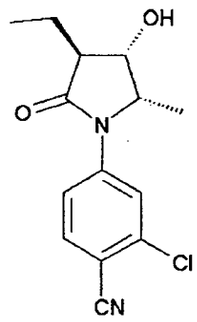

A solution of diisopropylamine (0.150 mL) in THF (7 mL) was cooled to -78°C, and n-butyllithium-hexane solution (0.648 mL, 1.6 mol/L) was added dropwise. After the completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at -78°C for 1 hr. Subsequently, a solution of 2-chloro-4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (100 mg) in THF (1.5 mL) was added dropwise, and the mixture was further stirred at -78°C for 30 min. Acetone (0.124 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was further stirred at -20°C to -78°C for 40 min. Acetic acid (1.0 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was warmed to room temperature. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=10/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 30.1 mg, 24.5%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.32(3H,d,J=6.4Hz), 1.37(3H,s), 1.49(3H,s), 2.72(1H,d,J=3.4Hz), 2.81(1H,d,J=9.6Hz), 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=2.1Hz).

mp:131-132°C.

Example 33

2-chloro-4-[(3S,4S,5S)-3-ethyl-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



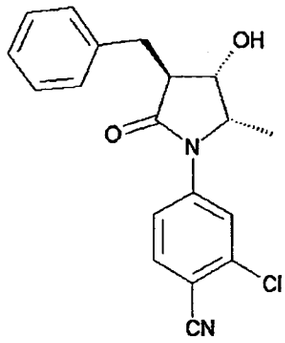

A solution of diisopropylamine (0.150 mL) in THF (8 mL) was cooled to -78°C, and n-butyllithium-hexane solution (0.650 mL, 1.6 mol/L) was added dropwise. After the completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at -78°C for 1 hr. Subsequently, a solution of 2-chloro-4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (100 mg) in THF (2.0 mL) was added dropwise, and the mixture was further stirred at -78°C for 1 hr. Iodoethane (0.150 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was further stirred at -78°C to -30°C for 1 hr. Acetic acid (1.0 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was warmed to room temperature. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=20/1→ 1/4) to give the title compound as a colorless solid (yield: 6.7 mg, 6.0%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.10(3H,t,J=7.5Hz), 1.32(3H,d,J=6.0Hz), 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=1.5Hz).

mp:109-110°C.

Example 34

4-[(3S,4S,5S)-3-benzyl-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-chlorobenzonitrile



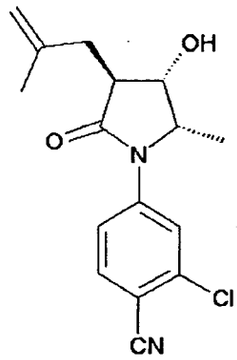

A solution of diisopropylamine (0.150 mL) in THF (8 mL) was cooled to -78°C, and n-butyllithium-hexane solution (0.648 mL, 1.6 mol/L) was added dropwise. After the completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at -78°C for 1 hr. Subsequently, a solution of 2-chloro-4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (100 mg) in THF (2.5 mL) was added dropwise, and the mixture was further stirred at -78°C for 30 min. A solution of benzyl bromide (0.16 mL) in THF (1.5 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was further stirred at −78°C to -30°C for 1 hr. Acetic acid (1.0 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was warmed to room temperature. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=50/1→ 1/2) to give the title compound as a colorless solid (yield: 40.8 mg, 30.0%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.25(3H,d,J=6.6Hz), 1.48(1H,d,J=4.2Hz), 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=2.1Hz).

mp:99-101°C.

Example 35

2-chloro-4-[(2S,3S,4S)-3-hydroxy-2-methyl-4-(2-methylprop-2-en-1-yl)-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



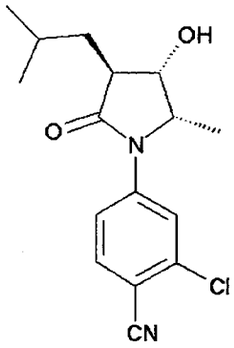

A solution of diisopropylamine (0.300 mL) in THF (15 mL) was cooled to -78°C, and n-butyllithium-hexane solution (1.26 mL, 1.6 mol/L) was added dropwise. After the completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at -78°C for 1 hr. Subsequently, a solution of 2-chloro-4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (200 mg) in THF (4.0 mL) was added dropwise, and the mixture was further stirred at -78°C for 1 hr. 3-Bromo-2-methylpropene (0.10 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was further stirred at -78°C to -10°C for 1 hr. Acetic acid (1.0 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was warmed to room temperature. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→ 1/2) to give the title compound as a colorless solid (yield: 111.8 mg, 46.1%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.32(3H,d,J=6.4Hz), 1.84(3H,s), 2.10(1H,d,J=3.6Hz), 2.22(1H,dd,J=14.0,10.4Hz), 2.68-2.80(1H,m), 2.86(1H,ddd,J=10.4,8.3,4.2Hz), 4.26-4.46(2H,m), 4.88-4.96(2H,m), 7.59-7.69(2H,m), 7.95(1H,d,J=0.9Hz).

mp:110-112°C.

Example 36

2-chloro-4-[(2S,3S,4S)-3-hydroxy-4-isobutyl-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile

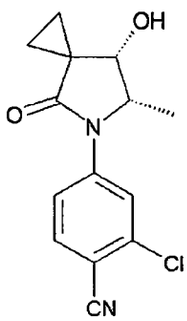



To a solution of 2-chloro-4-[(2S,3S,4S)-3-hydroxy-2-methyl-4-(2-methylprop-2-en-1-yl)-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (22.3 mg) in methanol (3.0 mL) was added palladium/fibroin (12.0 mg), and the mixture was stirred for 48 hr under a hydrogen atmosphere. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=50/1→1/1) to give the title compound as a pale-yellow oil (yield: 4.3 mg, 19.1%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.97-1.02(6H,m), 1.32(3H,d,J=6.4Hz), 1.35-1.53(1H,m), 1.67-1.83(1H,m), 1.90-2.16(2H,m), 2.69(1H,dt,J=7.8,6.0Hz), 4.19-4.43(2H,m), 7.54-7.72(2H,m), 7.90(1H,d,J=1.9Hz).

Example 37

rac-2-chloro-4-[(6R,7R)-7-hydroxy-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]benzonitrile




To a solution of rac-4-((6R,7R)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)-2-chlorobenzonitrile (140 mg) in THF (5 mL) was added tetrabutylammonium fluoride-THF solution (2.00 mL, 1 mol/L), and

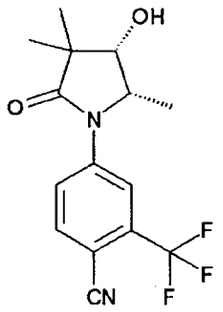
the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. The reaction mixture was added to water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=1/0→3/1) to give the title compound as a colorless solid (yield: 32.3 mg, 32.5%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.93-1.08(1H,m), 1.17-1.37(3H,m), 1.37(3H,d,J=6.4Hz), 1.61-1.72(1H,m), 4.34(1H,t,J=6.0Hz), 4.39-4.45(1H,m), 7.51(1H,dd,J=8.6,2.1Hz), 7.66(1H,d,J=8.6Hz), 7.76(1H,d,J=2.1Hz).

mp:134-136°C.

Example 38

4-[(4S,5S)-4-hydroxy-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



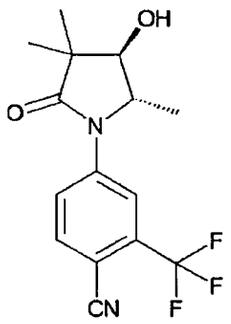

To a solution of 4-((4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (232.2 mg) in THF (6 mL) was added tetrabutylammonium fluoride-THF solution (2.0 mL, 1 mol/L), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was added to water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/3), and recrystallized from hexane-ethyl acetate to give the title compound as a colorless solid (yield: 38.9 mg, 22.9%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 39

4-[(4R,5S)-4-hydroxy-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

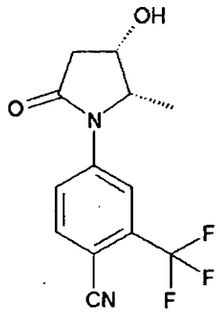



To a mixed solution of 4-[(4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (391.7 mg) in THF (12 mL) and methanol (12 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (12.0 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 4 hr. The reaction mixture was added to saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=10/1→1/3) to give the title compound as a colorless oil (yield: 203.6 mg, 66%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Example 40

4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

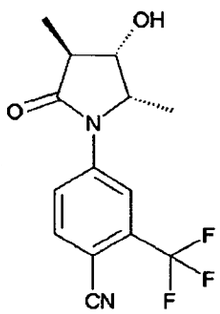


To a solution of 4-[(2S,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (5.61 g) in THF (50 mL) was added tetrabutylammonium fluoride-THF solution (20.0 mL, 1 mol/L), and the mixture was stirred at room temperature for 24 hr. The reaction mixture was added to water, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/3) to give the title compound as a colorless oil (yield: 1.42 g, 35%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Example 41

4-[(2S,3S,4S)-3-hydroxy-2,4-dimethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



A solution of diisopropylamine (0.860 mL) in THF (30 mL) was cooled to -78°C, and n-butyllithium-hexane solution (3.64 mL, 1.6 mol/L) was added dropwise. After the completion of the dropwise addition, the mixture was stirred at -78°C for 1 hr. Subsequently, a solution of 4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2-methyl-5-

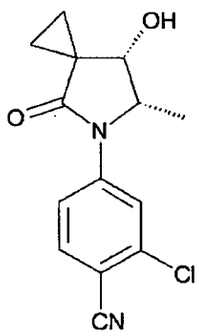
oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (661 mg) in THF (5.0 mL) was added dropwise, and the mixture was further stirred at -78°C for 1 hr. Iodomethane (0.75 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was further stirred at -78°C for 1 hr. Acetic acid (3.0 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was warmed to room temperature. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=10/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 442.9 mg, 63.7%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 42

2-chloro-4-[(6S,7S)-7-hydroxy-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]benzonitrile




To a solution of 4-[(6S,7S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-chlorobenzonitrile (89.0 mg) in a mixed solvent of THF (6 mL) and methanol (6 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (4.0 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. The reaction mixture was added to saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced

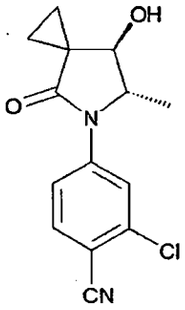
pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, and recrystallized from hexane-ethyl acetate to give the title compound as a colorless solid (yield: 48.7 mg, 66%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.93-1.08(1H,m), 1.17-1.37(3H,m), 1.37(3H,d,J=6.4Hz), 1.61-1.72(1H,m), 4.34(1H,t,J=6.0Hz), 4.39-4.45(1H,m), 7.51(1H,dd,J=8.6,2.1Hz), 7.66(1H,d,J=8.6Hz), 7.76(1H,d,J=2.1Hz).

mp:164-166°C.

Example 43

2-chloro-4-[(6S,7R)-7-hydroxy-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]benzonitrile



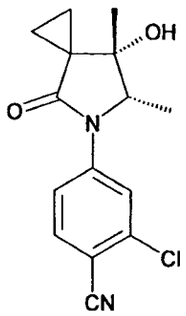

To a solution of 4-[(6S,7R)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-chlorobenzonitrile (65.7 mg) in a mixed solvent of THF (6 mL) and methanol (6 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (4.0 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The reaction mixture was added to saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography, and recrystallized from hexane-ethyl acetate to give the title compound as a colorless solid (yield: 42.0 mg, 90%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.07-1.47(4H,m), 1.39(3H,d,J=6.6Hz), 1.85-1.95(1H,m), 3.77(1H,d,J=3.8Hz), 4.33(1H,q,J=6.6Hz), 7.59-7.71(2H,m), 7.99-8.01(1H,m).

mp:169-172°C.

Example 44

2-chloro-4-[(6S,7S)-7-hydroxy-6,7-dimethyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]benzonitrile




To a solution of 2-chloro-4-[(6S)-6-methyl-4,7-dioxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]benzonitrile (35 mg) in tetrahydrofuran (6.0 mL) was added dropwise 1 mol/L-methylmagnesium bromide /tetrahydrofuran solution (1.3 mL) under ice-cooling, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hr. Brine was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate.

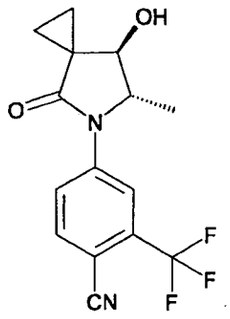
The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:hexane/ethyl acetate=10/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 27.5 mg, 74%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.92-1.05(1H,m), 1.07-1.32(3H,m), 1.29(3H,s), 1.35(3H,d,J=6.4Hz), 1.44(1H,s), 4.14(1H,q,J=6.4Hz), 7.51(1H,dd,J=8.5,2.1Hz), 7.66(1H,d,J=8.5Hz), 7.75(1H,d,J=2.1Hz).

mp:150-152°C.

Example 45

4-[(6S,7R)-7-hydroxy-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



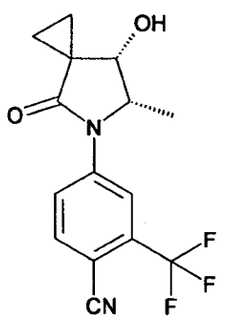
To a solution of 4-[(6S,7R)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (670 mg) in tetrahydrofuran (12 mL)-methanol (6 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (5 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 381.9 mg, 78%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.08-1.24(2H,m), 1.41(3H,d,J=6.6Hz), 1.31-1.45(2H,m), 1.91(1H,d,J=1.7Hz), 3.80(1H,d,J=4.7Hz), 4.39(1H,q,J=6.7Hz), 7.81(1H,d,J=8.5Hz), 7.96(1H,d,J=8.5Hz), 8.27(1H,s).

mp:109-110°C.

Example 46

4-[(6S,7S)-7-hydroxy-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



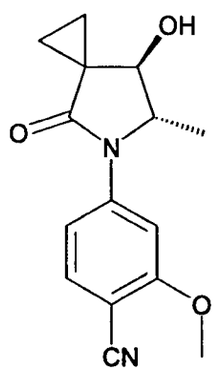
To a solution of 4-[(6S,7S)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (309.4 mg) in tetrahydrofuran (3 mL)-methanol (3 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (3 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 152.3 mg, 67%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 47

4-[(6S,7R)-7-hydroxy-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-methoxybenzonitrile




To a solution of 4-[(6S,7R)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-methyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-methoxybenzonitrile (320 mg) in tetrahydrofuran (8 mL)-methanol (8 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (6 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and

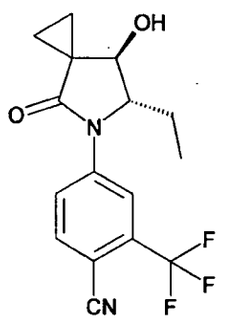
concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 49.7 mg, 22%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 48

4-[(6S,7R)-6-ethyl-7-hydroxy-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



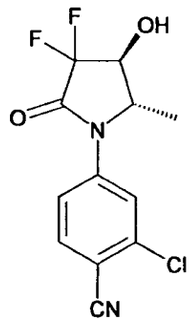

To a solution of 4-[(6S,7R)-7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-6-ethyl-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (433.7 mg) in tetrahydrofuran (6 mL)-methanol (12 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (5 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/2) to give the title compound as a colorless solid (yield: 266.1 mg, 83%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 49

2-chloro-4-[(4S,5S)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



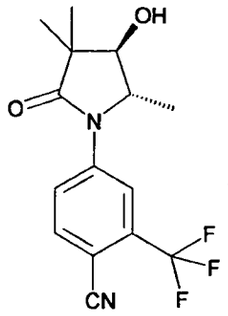

To a solution of (4S,5S)-1-(3-chloro-4-iodophenyl)-3,3-difluoro-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one (113 mg) in DMF (3.5 mL) were added zinc cyanide (12 mg) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (34 mg), and the mixture was stirred at 100°C for 4 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:hexane/ethyl acetate=30/1→1/2) to give the title compound as a colorless solid (yield: 75 mg, 90%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 50

4-[(4R,5S)-4-hydroxy-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

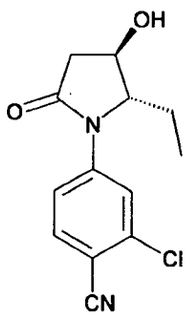


To a solution of 4-[(4R,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3,3,5-trimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (391.7 mg) in tetrahydrofuran (12 mL)-methanol (12 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (12 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 4 hr. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=10/1→1/3) to give the title compound as a colorless oil (yield: 203.6 mg, 71%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

Example 51

2-chloro-4-[(2S,3R)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



To a solution of 4-[(2S,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-chlorobenzonitrile (366 mg) in tetrahydrofuran (5 mL)-methanol (5 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (5 mL), and the

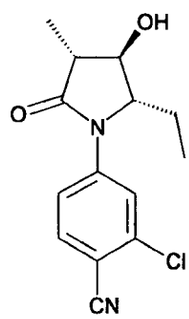
mixture was stirred at room temperature for 18 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:hexane/ethyl acetate=10/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 221.2 mg, 87%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 52

2-chloro-4-[(2S,3R,4R)-2-ethyl-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile




A solution of diisopropylamine (0.208 mL) in tetrahydrofuran (8 mL) was cooled to -78°C, n-butyllithium-hexane solution (0.885 mL, 1.6 mol/L) was added dropwise, and the mixture was stirred for 1 hr. A solution of 2-chloro-4-[(2S,3R)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (145.5 mg) in tetrahydrofuran (2 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at -78°C for 1 hr. A solution of iodomethane (0.176 mL) in tetrahydrofuran (2 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was stirred at -78°C for 30 min and at 0°C for 30 min. Water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over

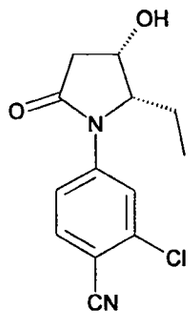
anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=50/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 57.0 mg, 37%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.90(3H,t,J=7.5Hz), 1.39(3H,d,J=7.4Hz), 1.48-1.65(1H,m), 1.80-1.95(1H,m), 2.25(1H,d,J=4.5Hz), 2.55-2.67(1H,m), 3.89-3.99(2H,m), 7.42(1H,dd,J=8.5,2.0Hz), 7.67(1H,d,J=8.5Hz), 7.69(1H,d,J=2.0Hz).

mp:120-123°C.

Example 53

2-chloro-4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



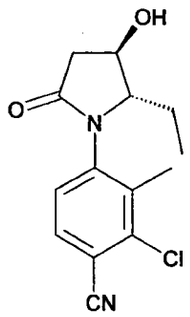

To a solution of 4-[(2S,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-chlorobenzonitrile (550 mg) in tetrahydrofuran (3 mL)-methanol (3 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (4 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 72 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:hexane/ethyl acetate=10/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 93.3 mg, 24%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.02(3H,t,J=7.3Hz), 1.69-1.82(3H,m), 2.67(1H,dd,J=16.8,3.9Hz), 2.85(1H,dd,J=16.8,6.9Hz), 4.06-4.18(1H,m), 4.62-4.73(1H,m), 7.40(1H,d,J=8.5Hz), 7.59-7.72(2H,m).

mp:138-140°C.

Example 54

2-chloro-4-[(2S,3R)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile



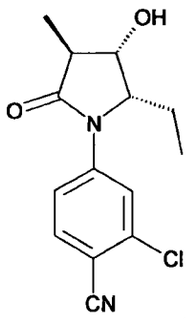

To a solution of 4-[(2S,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-chloro-3-methylbenzonitrile (650 mg) in tetrahydrofuran (20 mL)-methanol (10 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (10 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:hexane/ethyl acetate=10/1→1/9) to give the title compound as a colorless solid (yield: 227.1 mg, 49%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 55

2-chloro-4-[(2S,3S,4S)-2-ethyl-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



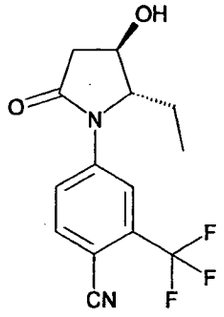

To a solution of diisopropylamine (0.111 mL) in tetrahydrofuran (5 mL) was added dropwise n-butyllithium-hexane solution (0.472 mL, 1.6 mol/L) at -78°C, the mixture was stirred for 1 hr, and a solution of 2-chloro-4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile (80 mg) in tetrahydrofuran (3 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at -78°C for 30 min, iodomethane (0.100 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was stirred at 0°C for 2 hr. Acetic acid (0.500 mL) was added dropwise to the reaction mixture, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=50/1→1/3) to give the title compound as a colorless solid (yield: 10.8 mg, 13%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 56

4-[(2S,3R)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



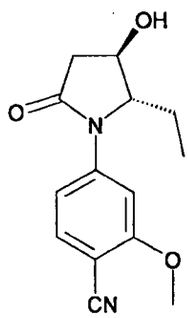
To a solution of 4-[(2S,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (1.32 g) in tetrahydrofuran (30 mL)-ethanol (15 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (15 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:hexane/ethyl acetate=6/1→1/9) to give the title compound as a colorless solid (yield: 507.3 mg, 53%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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:116-118°C.

Example 57

4-[(2S,3R)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile



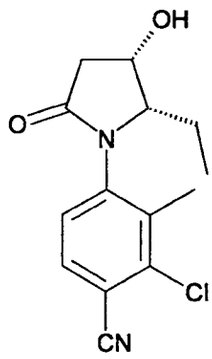
To a solution of 4-[(2S,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile (1.04 g) in tetrahydrofuran (30 mL)-ethanol (15 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (15 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:hexane/ethyl acetate=5/1→0/1) to give the title compound as a colorless solid (yield: 528.3 mg, 73%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.99(3H,t,J=7.6Hz), 1.40-1.61(1H,m), 1.70-1.87(1H,m), 2.01(1H,d,J=4.2Hz), 2.55(1H,dd,J=18.0,1.3Hz), 3.01(1H,dd,J=18.0,6.0Hz), 3.94(3H,s), 4.08(1H,dd,J=9.3,2.8Hz), 4.30-4.39(1H,m), 6.87(1H,dd,J=8.5,2.1Hz), 7.53(1H,d,J=8.5Hz), 7.76(1H,d,J=2.1Hz)

mp:138-141°C.

Example 58

2-chloro-4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile




To a solution of 4-[(2S,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-chloro-3-methylbenzonitrile (134.5 mg) in tetrahydrofuran (10 mL)-methanol (5 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (5 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the

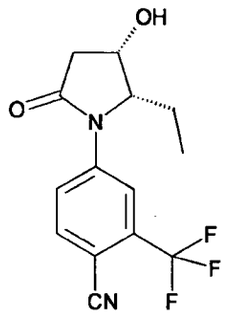
reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:hexane/ethyl acetate=10/1→1/4) to give the title compound as a colorless solid (yield: 66.2 mg, 69%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.94(3H,t,J=7.4Hz), 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=17.4Hz), 2.85(1H,dd,J=17.4,5.3Hz), 3.84-4.05(1H,m), 4.57-4.68(1H,m), 6.99-7.17(1H,m), 7.56(1H,d,J=8.3Hz).

mp:142-146°C.

Example 59

4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



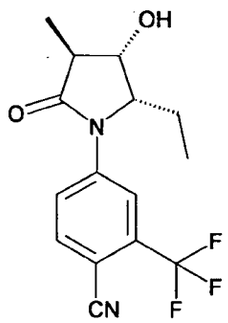

To a solution of 4-[(2S,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-ethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (7.76 g) in tetrahydrofuran (60 mL)-ethanol (30 mL) was added 6 mol/L hydrochloric acid (60 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hr. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent:hexane/ethyl acetate=50/1→1/4), and the obtained solid was recrystallized from ethyl acetate/hexane to give the title compound as a colorless solid (yield: 2.36 g, 42%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.03(3H,t,J=7.5Hz), 1.70-1.86(3H,m), 2.70(1H,dd,J=17.4,4.0Hz), 2.87(1H,dd,J=17.4,6.6Hz), 4.15-4.24(1H,m), 4.66-4.75(1H,m), 7.73(1H,dd,J=8.5,2.1Hz), 7.85(1H,d,J=8.5Hz), 7.86(1H,d,J=2.1Hz).

mp:111-112°C.

Example 60

4-[(2S,3S,4S)-2-ethyl-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



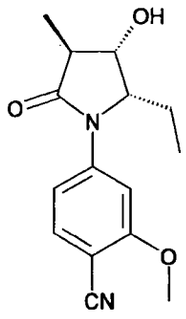

To a solution of diisopropylamine (0.603 mL) in tetrahydrofuran (8 mL) was added dropwise n-butyllithium-hexane solution (2.56 mL, 1.6 mol/L) at -78°C, the mixture was stirred for 1 hr, and a solution of 4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (490 mg) in tetrahydrofuran (6 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at -78°C for 30 min, iodomethane (0.510 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was stirred at 0°C for 1 hr. Aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/4) and further purified by basic silica gel chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/4) to give the title compound as a colorless solid (yield: 66.5 mg, 13%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.01(3H,t,J=7.5Hz), 1.32(3H,d,J=7.2Hz), 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=8.5Hz), 7.89(1H,dd,J=8.5,2.1Hz), 8.09(1H,d,J=2.1Hz).

mp:113-119°C.

Example 61

4-[(2S,3S,4S)-2-ethyl-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile



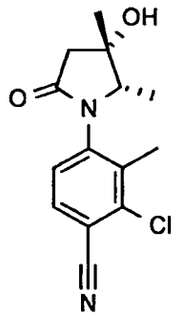

To a solution of diisopropylamine (0.291 mL) in tetrahydrofuran (8 mL) was added dropwise n-butyllithium-hexane solution (1.24 mL, 1.6 mol/L) at -78°C, the mixture was stirred for 1 hr, and a solution of 4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile (206.5 mg) in tetrahydrofuran (6 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at -78°C for 30 min, iodomethane (0.247 mL) was added dropwise at -78°C, and the mixture was stirred at 0°C for 1 hr. Aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate=30/1→1/4) to give the title compound as a colorless solid (yield: 108.8 mg, 50%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.00(3H,t,J=7.5Hz), 1.31(3H,d,J=7.2Hz), 1.62-1.82(1H,m), 1.81-2.00(1H,m), 1.91(1H,d,J=5.1Hz), 2.65-2.79(1H,m), 3.93(3H,s), 4.15-4.33(2H,m), 6.84(1H,dd,J=8.5,1.9Hz), 7.53(1H,d,J=8.5Hz), 7.72(1H,d,J=1.9Hz).

mp:78-81°C.

Example 62

2-chloro-4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2,3-dimethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile



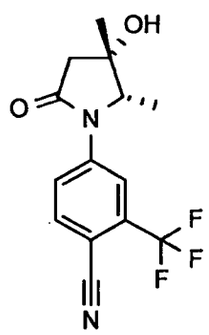
A solution of 2-chloro-4-iodo-3-methylbenzonitrile (1.29 g), (4S,5S)-4-hydroxy-4,5-dimethylpyrrolidin-2-one (500 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (343 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (177 mg) and cesium carbonate (1.86 g) in 1,4-dioxane (4 mL) was tightly sealed, and the mixture was stirred at 120°C for 3 hr using microwave reactor. The reaction mixture was filtered through silica gel, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=30→70%, basic silica gel eluent:ethyl acetate/hexane=30→80%), and the obtained solid was recrystallized from ethyl acetate/hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 603 mg, 56%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.05(3H,d,J=6.6Hz), 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=8.3Hz).

mp:164-171°C.

Example 63

4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2,3-dimethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



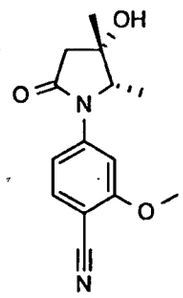
Using 4-iodo-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (958 mg), (4S,5S)-4-hydroxy-4,5-dimethylpyrrolidin-2-one (500 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (286 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (148 mg) and cesium carbonate (1.55 g), and in the same manner as in Example 62, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 508 mg, 52%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.30(3H,d,J=6.6Hz), 1.54(3H,s), 1.93(1H,s), 2.65(1H,d,J=17.2Hz), 2.82(1H,d,J=17.2Hz), 4.14(1H,q,J=6.6Hz), 7.78(1H,dd,J=8.7,1.9Hz), 7.85(1H,d,J=8.7Hz), 7.92(1H,d,J=1.9Hz).

mp:134-137°C (ethyl acetate/hexane).

Example 64

4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2,3-dimethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile



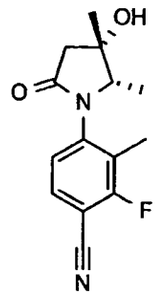

Using 4-bromo-2-methoxybenzonitrile (684 mg), (4S,5S)-4-hydroxy-4,5-dimethylpyrrolidin-2-one (500 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (286 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (148 mg) and cesium carbonate (1.55 g), and in the same manner as in Example 62, the title compound was obtained as a colorless amorphous solid (yield: 410 mg, 48%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.27(3H,d,J=6.4Hz), 1.52(3H,s), 1.97(1H,s), 2.63(1H,d,J=17.0Hz), 2.79(1H,d,J=17.0Hz), 3.93(3H,s), 4.08(1H,q,J=6.4Hz), 6.82(1H,dd,J=8.5,1.9Hz), 7.42(1H,d,J=1.9Hz), 7.54(1H,d,J=8.5Hz).

LCMS(m/z):261$(M+H)^+$.

Example 65

2-fluoro-4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2,3-dimethyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile



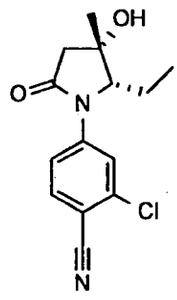
Using 4-bromo-2-fluoro-3-methylbenzonitrile (484 mg), (4S,5S)-4-hydroxy-4,5-dimethylpyrrolidin-2-one (350 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (200 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (103 mg) and cesium carbonate (1.08 g), and in the same manner as in Example 62, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 376 mg, 63%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.05(3H,d,J=6.6Hz), 1.51(3H,s), 1.81(1H,s), 2.20(3H,d,J=2.5Hz), 2.66-2.66(2H,m), 3.99(1H,q,J=6.6Hz), 6.98(1H,d,J=8.1Hz), 7.48(1H,dd,J=8.1,7.0Hz).

mp:138-141°C (ethyl acetate/hexane).

Example 66

2-chloro-4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-3-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



Using 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (459 mg), (4S,5S)-5-ethyl-4-hydroxy-4-methylpyrrolidin-2-one (350 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (180 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (93 mg) and cesium carbonate (929 mg), and in the same manner as in Example 62, the

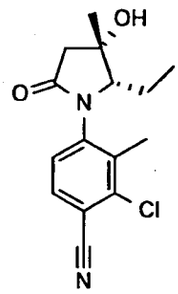
title compound was obtained as colorless crystals (yield: 318 mg, 56%).

$^1$H-NMR($CD_3SOCD_3$)δ:0.86(3H,dd,J=7.6,7.4Hz), 1.38(3H,s), 1.44-1.64(1H,m), 1.66-1.84(1H,m), 2.49(1H,d,J=17.0Hz), 2.69(1H,d,J=17.0Hz), 4.11(1H,dd,J=7.7,3.4Hz), 5.30(1H,s), 7.65(1H,dd,J=8.7,1.9Hz), 7.97(1H,d,J=8.7Hz), 8.00(1H,d,J=1.9Hz).

mp:144-146°C (ethyl acetate/hexane).

Example 67

2-chloro-4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-3-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile



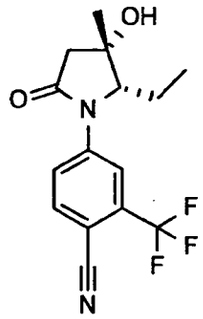

Using 2-chloro-4-iodo-3-methylbenzonitrile (565 mg), (4S,5S)-5-ethyl-4-hydroxy-4-methylpyrrolidin-2-one (350 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (180 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (93 mg) and cesium carbonate (929 mg), and in the same manner as in Example 62, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 132 mg, 22%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.87(3H,dd,J=7.6Hz), 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=8.3Hz), 7.57(1H,d,J=8.3Hz).

mp:156-158°C (ethyl acetate/hexane).

Example 68

4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-3-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



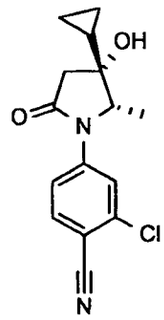
Using 4-iodo-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (605 mg), (4S,5S)-5-ethyl-4-hydroxy-4-methylpyrrolidin-2-one (350 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (180 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (93 mg) and cesium carbonate (929 mg), and in the same manner as in Example 62, the title compound was obtained as a white powder (yield: 422 mg, 66%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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=17.2Hz), 2.89(1H,d,J=17.2Hz), 3.96(1H,dd,J=7.7,3.4Hz), 7.75-7.91(2H,m), 7.99(1H,s).

mp:137-139°C (ethyl acetate/hexane).

Example 69

2-chloro-4-[(2S,3R)-3-cyclopropyl-3-hydroxy-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



Using 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (424 mg), (4R,5S)-4-cyclopropyl-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one (350 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (166 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (86 mg) and cesium carbonate (902 mg), and in the same manner as in Example 62, the

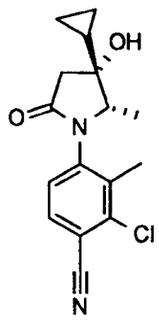
title compound was obtained as a white powder (yield: 58 mg, 11%).

$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)δ:0.29-0.53(4H,m), 0.97-1.20(1H,m), 1.12(3H,d,J=6.2Hz), 2.37-2.65(2H,m), 4.33(1H,q,J=6.2Hz), 4.97(1H,s), 7.61(1H,dd,J=8.7,1.7Hz), 7.90(1H,d,J=1.7Hz), 7.97(1H,d,J=8.7Hz).

mp:93-100°C (ethyl acetate/hexane).

Example 70

2-chloro-4-[(2S,3R)-3-cyclopropyl-3-hydroxy-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile



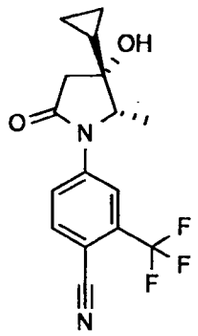

Using 2-chloro-4-iodo-3-methylbenzonitrile (522 mg), (4R,5S)-4-cyclopropyl-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one (350 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (166 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (86 mg) and cesium carbonate (902 mg), and in the same manner as in Example 62, the title compound was obtained as a white powder (yield: 308 mg, 54%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.36-0.53(2H,m), 0.53-0.66(2H,m), 0.97-1.21(1H,m), 1.08(3H,d,J=6.4Hz), 1.69(1H,brs), 2.33(3H,s), 2.38(1H,d,J=17.0Hz), 2.53(1H,d,J=17.0Hz), 4.13(1H,brs), 7.06-7.19(1H,m), 7.57(1H,d,J=8.3Hz).

mp:231-236°C (ethyl acetate/hexane).

Example 71

4-[(2S,3R)-3-cyclopropyl-3-hydroxy-2-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile



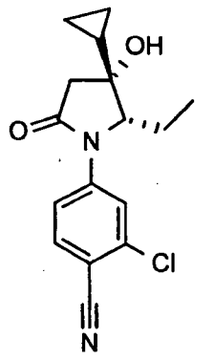
Using 4-iodo-2-(trifluoromethyl)benzonitrile (558 mg), (4R,5S)-4-cyclopropyl-4-hydroxy-5-methylpyrrolidin-2-one (350 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (166 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (86 mg) and cesium carbonate (902 mg), and in the same manner as in Example 62, the title compound was obtained as a yellow powder (yield: 123 mg, 20%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.38-0.69(4H,m), 1.09-1.25(1H,m), 1.32(3H,d,J=6.4Hz), 1.70(1H,s), 2.53(1H,d,J=17.2Hz), 2.62(1H,d,J=17.2Hz), 4.26(1H,q,J=6.4Hz), 7.78(1H,d,J=8.5Hz), 7.85(1H,d,J=8.5Hz), 7.92(1H,s).

mp:84-90°C.

Example 72

2-chloro-4-[(2S,3R)-3-cyclopropyl-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



Using 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (389 mg), (4R,5S)-4-cyclopropyl-5-ethyl-4-hydroxypyrrolidin-2-one (350 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (153 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (79 mg) and cesium

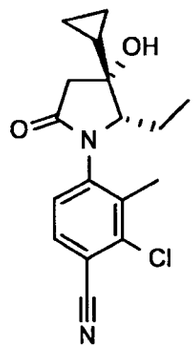
carbonate (786 mg), and in the same manner as in Example 62, the title compound was obtained as pale-yellow crystals (yield: 104 mg, 20%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.38-0.53(2H,m), 0.53-0.69(2H,m), 0.99(3H,dd,J=7.5,7.4Hz), 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=17.2Hz), 2.74(1H,d,J=17.2Hz), 4.00(1H,dd,J=7.6,3.1Hz), 7.54(1H,dd,J=8.7,2.1Hz), 7.66(1H,d,J=8.7Hz), 7.81(1H,d,J=2.1Hz).

mp:128-132°C (ethyl acetate/n-heptane).

Example 73

2-chloro-4-[(2S,3R)-3-cyclopropyl-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-3-methylbenzonitrile



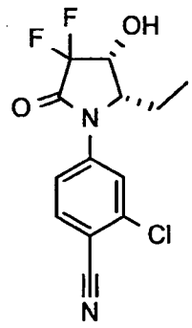

Using 2-chloro-4-iodo-3-methylbenzonitrile (478 mg), (4R,5S)-4-cyclopropyl-5-ethyl-4-hydroxypyrrolidin-2-one (350 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (153 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (79 mg) and cesium carbonate (786 mg), and in the same manner as in Example 62, the title compound was obtained as colorless crystals (yield: 78 mg, 14%).

$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)δ:0.39-0.53(4H,m), 0.76(3H,dd,J=6.8,6.6Hz), 1.08-1.27(2H,m), 1.60-1.75(1H,m), 2.24(3H,s), 2.29(1H,d,J=6.2Hz), 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=8.3Hz).

mp:177-179°C (ethyl acetate/n-heptane).

Example 74

2-chloro-4-[(4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



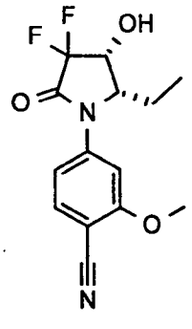
Using 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (2.28 g), (4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxypyrrolidin-2-one (2.00 g), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (954 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (554 mg) and cesium carbonate (4.84 g), and in the same manner as in Example 62, the title compound was obtained as pale-yellow crystals (yield: 153 mg, 10%).

$^1$H-NMR($CD_3SOCD_3$)δ:0.83(3H,dd,J=7.4,7.4Hz), 1.30-1.79(2H,m), 4.45-4.78(2H,m), 6.54(1H,d,J=4.2Hz), 7.76(1H,d,J=8.7Hz), 8.06(1H,s), 8.08(1H,d,J=8.7Hz).

mp:137-140°C (ethyl acetate/hexane).

Example 75

4-[(4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile



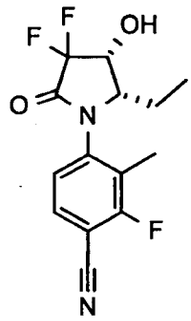
Using 4-bromo-2-methoxybenzonitrile (2.14 g), (4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxypyrrolidin-2-one (2.00 g), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (954 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (554 mg) and cesium carbonate (4.84 g), and in the same manner as in Example 62, the title compound was obtained as a white powder (yield: 895 mg, 30%).

$^1$H-NMR($CD_3SOCD_3$)δ:0.83(3H,dd,J=7.3Hz), 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=8.5Hz), 7.47(1H,s), 7.82(1H,d,J=8.5Hz).

mp:161-164°C (ethyl acetate/hexane).

Example 76

4-[(4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-fluoro-3-methylbenzonitrile

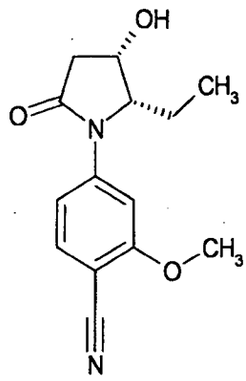


A solution of benzyl [(1S)-1-formylpropyl]carbamate (3.00 g) and ethyl bromodifluoroacetate (4.21 g) in acetonitrile (110 mL) was ice-cooled under a nitrogen atmosphere, and tris(triphenylphosphonium)rhodium (I) chloride (126 mg) was added. The mixture was stirred at the same temperature for 30 min, 1.0 mol/L-diethylzinc/hexane solution (20.3 mL) was added, and the mixture was stirred at the same temperature for 4 hr and at room temperature for 14 hr. Water (100 mL) was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=0→30%). The obtained oil was dissolved in methanol (10 mL), and the solution was ice-cooled. 1 mol/L aqueous sodium hydroxide solution (7.2 mL) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hr. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and ethyl acetate and water were added to the obtained residue. The aqueous layer was separated, 6 mol/L hydrochloric acid was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated

under reduced pressure, the obtained residue was dissolved in methanol (10 mL), and 1 mol/L aqueous sodium hydroxide solution (4.37 mL) and 10% palladium carbon (containing 50% water, 146 mg) were added. The reaction solution was stirred for 20 hr under a hydrogen atmosphere, and filtered through celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the obtained residue was dissolved in dimethyl sulfoxide (10 mL). 2,4-Difluoro-3-methylbenzonitrile (982 mg) and diisopropylethylamine (2.47 mL) were added, and the mixture was stirred at 100°C for 12 hr. The reaction solution was cooled to room temperature, 1 mol/L aqueous hydrochloric acid solution (30 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was concentrated under reduced pressure, acetic acid (5 mL) was added to the residue, and the mixture was stirred at 100°C for 18 hr. The reaction solution was cooled to room temperature, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (50 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The obtained organic layer was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/hexane=20→50%, basic silica gel eluent:ethyl acetate/hexane=60→100%), and the obtained solid was recrystallized from ethyl acetate/diethyl ether/hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 91 mg, 2%).
$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)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 (ethyl acetate/diethyl ether/hexane).

Example 77

4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile



A solution of (4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one (340 m), 4-iodo-2-methoxybenzonitrile (434 mg), cesium carbonate (683 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (64.0 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (121 mg) in dioxane (10 mL) was stirred at 80°C for 6.5 hr under an argon atmosphere. After allowing to room temperature, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane-ethyl acetate=99:1→1:1). The obtained residue was dissolved in ethanol (10 mL)-tetrahydrofuran (10 mL), 6 mol/L hydrochloric acid (4.66 mL) was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was neutralized with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution under ice-cooling, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane:ethyl acetate=9:1→1:9), and recrystallized from tetrahydrofuran-hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 115 mg, 32%).

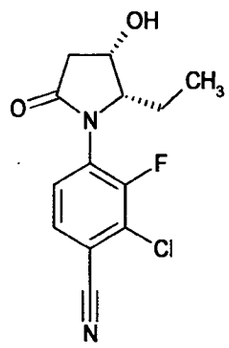
$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:1.01(3H,t,J=7.5Hz), 1.68-1.82(3H,m), 2.62-2.70(1H,m), 2.81-2.90(1H,m), 3.94(3H,s), 4.08-4.17(1H,m), 4.62-

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.

Example 78

2-chloro-4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorobenzonitrile




A solution of (4S,5S)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-5-ethylpyrrolidin-2-one (300 mg), 2-chloro-3-fluoro-4-iodobenzonitrile (416 mg), cesium carbonate (602 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (56.4 mg) and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (107 mg) in dioxane (10 mL) was stirred at 80°C overnight under an argon atmosphere. After allowing to room temperature, water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane → hexane-ethyl acetate=2:1). The obtained residue was dissolved in ethanol (10 mL)-tetrahydrofuran (10 mL), concentrated hydrochloric acid (2.06 mL) was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was neutralized with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution under ice-cooling, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography

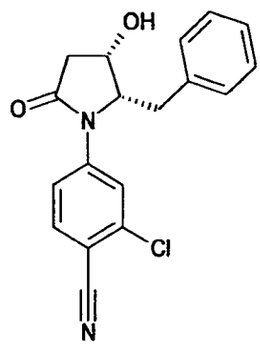
(eluent: hexane → ethyl acetate), and recrystallized from hexane-ethyl acetate to give the title compound as colorless crystals (yield: 86 mg, 25%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)δ:0.99(3H,t,J=7.4Hz), 1.40-1.74(3H,m), 2.61(1H,dd,J=17.6,1.5Hz), 2.86(1H,dd,J=17.4,5.7Hz), 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.

Example 79

rac-4-[(2S,3S)-2-benzyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-chlorobenzonitrile



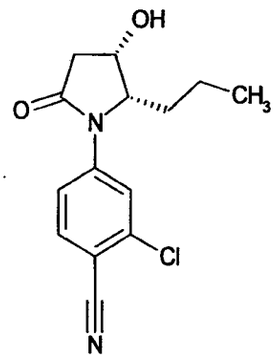

To a mixture of 4-(2-benzyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-2-chlorobenzonitrile (400 mg) and acetic acid (0.60 mL) in acetonitrile (20 mL) was added sodium borohydride (86 mg) at 0°C in small portions. The mixture was warmed to room temperature, and stirred for 3 hr. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane:ethyl acetate=4:1→ethyl acetate), and recrystallized from tetrahydrofuran-hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 310 mg, 77%).

$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$)δ:2.38(1H,dd,J=16.8,5.7Hz), 2.65(1H,dd,J=16.8,6.8Hz), 2.82(1H,dd,J=13.6,5.3Hz), 3.01(1H,dd,J=13.6,7.7Hz), 4.34(1H,br.s.), 4.65-4.74(1H,m), 5.61(1H,d,J=2.6Hz), 7.09-7.24(5H,m), 7.58(1H,dd,J=8.7,2.1Hz), 7.76(1H,d,J=2.1Hz), 7.89(1H,d,J=8.7Hz).

mp:168-169°C.

Example 80

2-chloro-4-[(2S,3S)-3-hydroxy-5-oxo-2-propylpyrrolidin-1-yl]benzonitrile



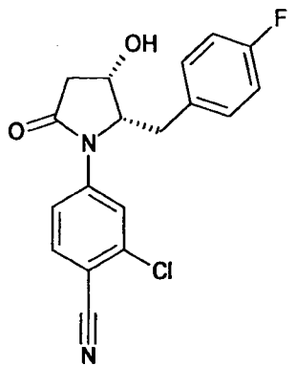

To a mixture of 2-chloro-4-(3-hydroxy-5-oxo-2-propyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)benzonitrile (800 mg) and acetic acid (1.82 mL) in acetonitrile (25 mL) was added sodium borohydride (273 mg) at 0°C in small portions. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hr. Water and saturated brine were added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane:ethyl acetate=4:1→ethyl acetate), and recrystallized from tetrahydrofuran-hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 578 mg, 72%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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).

mp:143-146°C.

Example 81

rac-2-chloro-4-[(2S,3S)-2-(4-fluorobenzyl)-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



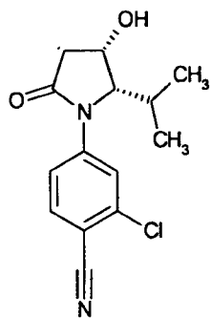

To a mixture of 2-chloro-4-[2-(4-fluorobenzyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]benzonitrile (1.00 g) and acetic acid (1.84 mL) in acetonitrile (10 mL) was added sodium borohydride (276 mg) at 0°C in small portions. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hr. Water and saturated brine were added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane:ethyl acetate=4:1→ethyl acetate), and recrystallized from tetrahydrofuran-hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 717 mg, 71%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 82

2-chloro-4-[(2S,3S)-3-hydroxy-2-(1-methylethyl)-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile



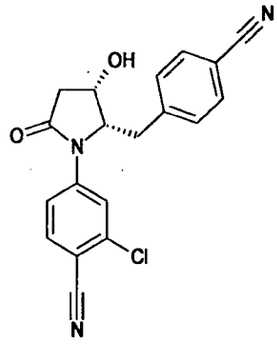
To a mixture of 2-chloro-4-[3-hydroxy-2-(1-methylethyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]benzonitrile (300 mg) and acetic acid (0.68 mL) in acetonitrile (10 mL) was added sodium borohydride (103 mg) at 0°C in small portions. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hr. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane:ethyl acetate=4:1→ethyl acetate), and recrystallized from hexane-ethyl acetate to give the title compound as colorless crystals (yield: 76 mg, 25%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 83

rac-2-chloro-4-[(2S,3S)-2-(4-cyanobenzyl)-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile




To a mixture of 2-chloro-4-[2-(4-cyanobenzyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]benzonitrile (300 mg) and acetic acid (0.54 mL) in acetonitrile (10 mL) was added sodium borohydride (81 mg) at 0°C in small portions. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hr. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced

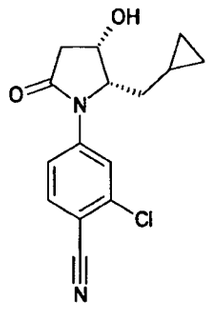
pressure. The obtained residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane:ethyl acetate=4:1→ethyl acetate), and recrystallized from tetrahydrofuran-hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 162 mg, 54%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Example 84

2-chloro-4-[(2S,3S)-2-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile




To a mixture of 2-chloro-4-[2-(cyclopropylmethyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl]benzonitrile (400 mg) and acetic acid (0.87 mL) in acetonitrile (10 mL) was added sodium borohydride (131 mg) at 0°C in small portions. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 hr. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, and dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The obtained residue was purified by basic silica gel column chromatography (eluent: hexane:ethyl acetate=4:1 → ethyl acetate), and recrystallized from tetrahydrofuran-hexane to give the title compound as colorless crystals (yield: 310 mg, 77%).

$^1$H-NMR($CDCl_3$)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.

Experimental Example 1 AR binding inhibitory test

To a solution containing a wild-type androgen receptor (AR) were added radiolabel mibolerone (3 nM) and a compound (100 nM), and the mixture was incubated at 4°C for 3 hr. B (Bound)/F (Free) were separated by the dextran/charcoal method. The label count of B was measured, and the inhibitory rate of the compound was calculated. The results are shown in Table 1.

Table 1

| Compound Example No. | Inhibitory rate (%) at 100 nM |
|---|---|
| 8 | 90 |
| 17 | 90 |
| 40 | 90 |
| 41 | 96 |
| 55 | 99 |
| 59 | 94 |
| 74 | 97 |
| 75 | 95 |

Experimental Example 2 Compound evaluation in reporter assay system using Cos-7 cell

Cos-7 (5,000,000 cells) were sown in a 150 $cm^2$ flask, and cultured in a culture medium (DMEM medium containing 10% Dextran Charcoal (DCC)-Fetal Bovine Serum (FBS), 2 mM glutamine) for 24 hr. Vector DNA containing AR gene, and vector DNA containing luciferase gene bound at the downstream of an androgen responsive promoter derived from MMTV (Mouse Mammary Tumor Virus) were co-transfected by a liposome method. After culturing for 4 hr, the cells were harvested, and 10,000 cells were plated in a 96 well plate and cultured for 2 hr. 5α-Dihydrotestosterone (1 μM) or a compound (100 nM) was added, and the cells were further cultured for 24 hr, after which the luciferase activity was measured. The induction rate by the compound was calculated with the luciferase activity induced by the addition of 5α-dihydrotestosterone (1 μM) as 100. The results are shown in Table 2.

Table 2

| Compound Example No. | Induction rate (%) at 100 nM |
|---|---|
| 8 | 106 |
| 17 | 23 |
| 40 | 40 |
| 41 | 81 |
| 55 | 80 |
| 59 | 67 |
| 74 | 79 |
| 75 | 69 |

Formulation Example 1 Injection containing compound of Example 1

(1) compound of Example 1 5.0 mg

(2) sodium chloride 20.0 mg

(3) distilled water amount to make total 2 ml

The compound (5.0 mg) of Example 1 and sodium chloride (20.0 mg) were dissolved in distilled water, and water was added to the total amount of 2.0 ml. The solution was filtered, and aseptically filled in an ampule (2 ml). The ampule is sterilized and tightly sealed to give a solution for injection.

**Industrial Applicability**

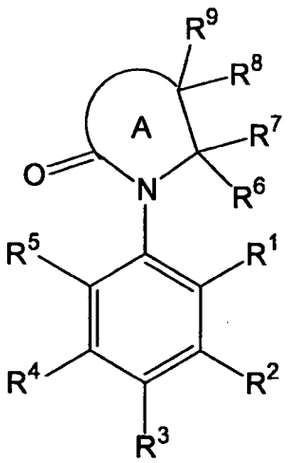
The compound of the present invention has a superior action as an androgen receptor modulator (particularly agonist), and is useful for the prophylaxis or treatment of hypogonadism, male climacteric disorder, frailty, cachexia, osteoporosis and the like, for which administration of androgen receptor modulator (particularly agonist) is effective.

This application is based on patent application Nos. 2007-205966 and 2007-299658 filed in Japan, the contents of which are incorporated in full herein by this reference.

Although the present invention have been presented or described by referring to preferred embodiments of this invention, it will, however, be understood by those of ordinary skill in the art that various modifications may be made to the forms and details without departing from the scope of the invention as set forth in the appended claims. All patents,

**CLAIMS**

1. A compound represented by the formula (I)



(I)

wherein

$R^1$ is a hydrogen atom, a halogen atom, a group via a carbon atom, a group via a nitrogen atom, a group via an oxygen atom or a group via a sulfur atom;

$R^2$ is a hydrogen atom, a halogen atom, a group via a carbon atom, a group via a nitrogen atom, a group via an oxygen atom or a group via a sulfur atom;

$R^3$ is an electron-withdrawing group;

$R^4$ is a hydrogen atom, a halogen atom, a group via a carbon atom, a group via a nitrogen atom, a group via an oxygen atom or a group via a sulfur atom;

$R^5$ is a hydrogen atom, a halogen atom, a group via a carbon atom, a group via a nitrogen atom, a group via an oxygen atom or a group via a sulfur atom;

$R^6$ is a hydrogen atom, a halogen atom, a group via a carbon atom, a group via a nitrogen atom, a group via an oxygen atom or a group via a sulfur atom;

$R^7$ is an alkyl group optionally having substituent(s) or an aralkyl group optionally having substituent(s);

$R^8$ is a hydrogen atom, an alkyl group optionally having substituent(s), an alkenyl group optionally having

substituent(s) or a cycloalkyl group optionally having substituent(s);

$R^9$ is a group via an oxygen atom; and

Ring A is a 5- or 6-membered ring optionally further having substituent(s) (in this case, Ring A may be a 5- or 6-membered ring forming a spiro bond with $C_{3-6}$ cycloalkane), or a salt thereof.

2. The compound of claim 1, wherein Ring A is a pyrrolidine ring optionally further having substituent(s) or a piperidine ring optionally further having substituent(s) (the pyrrolidine ring and piperidine ring optionally form a spiro bond with $C_{3-6}$ cycloalkane).

3. The compound of claim 1, wherein

$R^1$ is a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group optionally having substituent(s);

$R^2$ is a halogen atom, a lower alkyl group optionally having substituent(s) or a lower alkoxy group optionally having substituent(s);

$R^3$ is a cyano group;

$R^4$ is a hydrogen atom or a halogen atom;

$R^5$ is a hydrogen atom;

$R^6$ is a hydrogen atom;

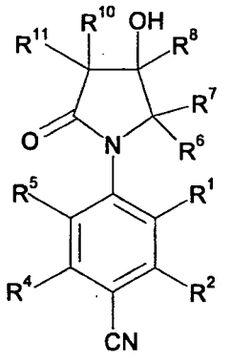
$R^7$ is a lower alkyl group optionally having substituent(s) or an aralkyl group optionally having substituent(s);

$R^8$ is a hydrogen atom, a lower alkyl group optionally having substituent(s) or a $C_{3-6}$ cycloalkyl group optionally having substituent(s);

$R^9$ is a hydroxy group; and

Ring A is a pyrrolidine ring which optionally has 1 or 2 substituents selected from a halogen atom, a lower alkyl group optionally having a hydroxy group, a lower alkenyl group and an aralkyl group, or a pyrrolidine ring forming a spiro bond with $C_{3-6}$ cycloalkane.

4. The compound of claim 1, wherein the formula (I) is the formula (I')



(I')

wherein

$R^1$ is a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group optionally having substituent(s);

$R^2$ is a halogen atom, a lower alkyl group optionally having halogen atom(s) or a lower alkoxy group optionally having halogen atom(s);

$R^4$ is a hydrogen atom or a halogen atom;

$R^5$ and $R^6$ are each a hydrogen atom;

$R^7$ is a lower alkyl group optionally having substituent(s) or an aralkyl group optionally having substituent(s);

$R^8$ is a hydrogen atom, a lower alkyl group optionally having substituent(s) or a $C_{3-6}$ cycloalkyl group optionally having substituent(s); and

$R^{10}$ and $R^{11}$ are the same or different and each is a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group optionally having a hydroxy group, a lower alkenyl group or an aralkyl group;

in this case, $R^{10}$ and $R^{11}$ may form $C_{3-6}$ cycloalkane together with the adjacent carbon atom.

5. The compound of claim 4, wherein $R^1$ is a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group;

$R^2$ is a halogen atom, a lower alkyl group optionally having halogen atom(s) or a lower alkoxy group optionally having halogen atom(s);

$R^7$ is a lower alkyl group optionally having substituent(s) selected from a hydroxy group, a lower alkoxy group and a $C_{3-6}$ cycloalkyl group, or an aralkyl group optionally having substituent(s) selected from a halogen atom and a cyano group;
$R^8$ is a hydrogen atom, a lower alkyl group or a $C_{3-6}$ cycloalkyl group; and
$R^{10}$ and $R^{11}$ are the same or different and each is a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower alkenyl group, an aralkyl group, or a lower alkyl group substituted by a hydroxyl group (in this case, $R^{10}$ and $R^{11}$ optionally form cyclopropane together with the adjacent carbon atom).

6. 4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile, or a salt thereof.

7. 2-Chloro-4-[(4S,5S)-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile, or a salt thereof.

8. 4-[(4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile, or a salt thereof.

9. 2-Chloro-4-[(2S,3S,4S)-2-ethyl-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile, or a salt thereof.

10. 2-Chloro-4-[(4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile, or a salt thereof.

11. 4-[(2S,3S)-2-ethyl-3-hydroxy-5-oxopyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)benzonitrile.

12. 2-Chloro-4-[(4S,5S)-4-hydroxy-5-methyl-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile.

13. 4-[(4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]-2-methoxybenzonitrile.

14. 2-Chloro-4-[(2S,3S,4S)-2-ethyl-3-hydroxy-4-methyl-5-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile.

15. 2-Chloro-4-[(4R,5S)-5-ethyl-3,3-difluoro-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]benzonitrile.

16. A prodrug of the compound of claim 1.

17. A pharmaceutical agent comprising the compound of claim 1 or a prodrug thereof.

18. The pharmaceutical agent of claim 17, which is an androgen receptor modulator.

19. The pharmaceutical agent of claim 17, which is an androgen receptor agonist.

20. The pharmaceutical agent of claim 17, which is a tissue-selective androgen receptor modulator.

21. The pharmaceutical agent of claim 17, which is an agent for the prophylaxis or treatment of hypogonadism, male climacteric disorder, frailty, cachexia or osteoporosis.

22. The pharmaceutical agent of claim 17, which is a frailty suppressant, a muscle strength enhancer, a muscle increasing agent, a cachexia suppressant, a body weight decrease suppressant, an agent for the prophylaxis or treatment of prostate hypertrophy, amyotrophy or muscle loss caused by a disease or an agent for reducing the prostate weight.

23. A method for the prophylaxis or treatment of hypogonadism, male climacteric disorder, frailty, cachexia or osteoporosis in a mammal, which comprises administering an effective amount of

the compound of claim 1 or a prodrug thereof.

24. Use of the compound of claim 1 or a prodrug thereof for the production of an agent for the prophylaxis or treatment of hypogonadism, male climacteric disorder, frailty, cachexia or osteoporosis.

# DERIVADOS DE PIRROLIDIN-2-ONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENO

## Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de amina cíclica de utilidad como un modulador del receptor de andrógeno, y similares.

## Antecedentes de la invención

Los andrógenos se sintetizan en los testículos y en la corteza suprarrenal, se unen a un receptor de andrógeno de un órgano diana y muestran varias actividades fisiológicas. Desde el punto de vista químico, cualquier andrógeno natural pertenece a los esteroides C19. Entre estos, el principal andrógeno es la testosterona que se sintetiza principalmente en los testículos, se absorbe en una célula diana y muestra actividad fisiológica importante. En las hembras, la corteza suprarrenal es la principal fuente de aporte de andrógenos.

Los andrógenos participan en el crecimiento y mantenimiento de la función de los órganos genitales (próstata, glándula vesicular, epidídimo, conducto deferente, etc.), en la diferenciación sexual en la etapa embrionaria, en la formación de espermatozoos, en la expresión de características sexuales secundarias (inducción de masculinización, por ejemplo, músculo esquelético, voz, distribución de grasas, etc., y similares), en la promoción de la elaboración de proteínas en el músculo, y similares, en el metabolismo óseo, y similares. En consecuencia, la deficiencia de andrógenos debido a la disfunción de los testículos, a la castración, y a los resultados similares de acciones insuficientes mencionadas anteriormente, llevan a varias enfermedades y degradan la QOL (calidad de vida, según siglas en inglés). Para abordar la situación, en general se emplea una terapia de reemplazo de andrógenos. Además de la testosterona, se han estudiado andrógenos que muestran diferente

balance de la acción androgénica y se han puesto en uso práctico en situaciones clínicas.

Por otra parte, cuando los andrógenos están involucrados en la progresión de la patología, se emplea una terapia de privación de andrógenos. Por ejemplo, en el caso del cáncer de próstata dependiente de andrógenos, la castración y la administración de agonista de GnRH disminuyen la testosterona y aumentan el efecto del tratamiento.

En la terapia de reemplazo de andrógenos, en general se usan testosterona y andrógenos sintéticos. Sin embargo, estos tienen un esqueleto esteroide, que coloca mucha carga en el hígado o muestra otra acción de hormona esteroide. En consecuencia, se considera que un modulador del receptor de andrógeno (particularmente un agonista) que tiene un esqueleto no esteroide es útil para la mejora de la patología causada por acción androgénica insuficiente (hipogonadismo, trastorno climatérico masculino y similares) y de la patología en la que se espera que se muestre una mejora por la acción de los andrógenos (osteoporosis y similares).

Se sabe que un derivado de naftaleno que tiene un anillo pirrolidina presenta una acción moduladora superior del receptor de andrógeno (WO 2004/16576). Sin embargo, esta referencia no describe un derivado de pirrolidinobenceno que tenga un sustituyente en la posición 3 del anillo de pirrolidina.

Si bien se conocen un derivado de benceno que tiene un anillo pirrolidina, que muestra una acción antiandrógeno (documentos JP 2002–88073 A y WO 2005/090282) y un derivado de benceno que tiene un anillo pirrolidina, que se usa para osteoporosis, y similares (WO 2005/108351), no se ha descrito un compuesto que tenga un sustituyente en la posición 3 de un anillo pirrolidina.

247

## Descripción de la invención

### Problemas que van a ser resueltos con la invención

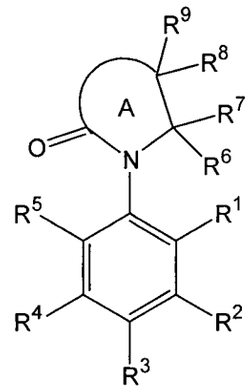
La presente invención tiene el objetivo de proporcionar un compuesto que tiene una mayor acción moduladora del receptor de andrógeno.

### Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en vista de los problemas mencionados anteriormente y hallaron que un compuesto de aminobenceno cíclico representado por la fórmula (I) inesperadamente tiene una acción moduladora del receptor de andrógeno superior, que dio como resultado la realización de la presente invención.

Conforme a ello, la presente invención se refiere a

[1] un compuesto representado por la fórmula (I)




(I)

en donde

$R^1$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo a través de un átomo de carbono, un grupo a través de un átomo de nitrógeno, un grupo a través de un átomo de oxígeno o un grupo a través de un átomo de azufre;

$R^2$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo a través de un átomo de carbono, un grupo a través de un átomo de nitrógeno, un grupo a través de un átomo de oxígeno o un grupo a través de un átomo de azufre;

$R^3$ es un grupo extractor de electrones;

$R^4$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo a través de un átomo de carbono, un grupo a través de un átomo de nitrógeno, un grupo a través de un átomo de oxígeno o un grupo a través de un átomo de azufre;

$R^5$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo a través de un átomo de carbono, un grupo a través de un átomo de nitrógeno, un grupo a través de un átomo de oxígeno o un grupo a través de un átomo de azufre;

$R^6$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo a través de un átomo de carbono, un grupo a través de un átomo de nitrógeno, un grupo a través de un átomo de oxígeno o un grupo a través de un átomo de azufre;

$R^7$ es un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^8$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^9$ es un grupo a través de un átomo de oxígeno; y

el Anillo A es un anillo de 5 ó 6 miembros que también tiene opcionalmente sustituyentes (en este caso, el Anillo A puede ser un anillo de 5 ó 6 miembros que forma un enlace espiro con cicloalcano $C_{3-6}$) o una de sus sales;

[2] el compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde el Anillo A es un anillo pirrolidina que también tiene opcionalmente sustituyentes o un anillo piperidina que también tiene opcionalmente sustituyentes (el anillo pirrolidina y el anillo piperidina forman opcionalmente un enlace espiro con cicloalcano $C_{3-6}$);

[3] el compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde

$R^1$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^2$ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^3$ 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;

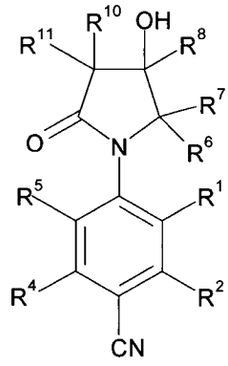
$R^7$ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^8$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$ que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^9$ es un grupo hidroxi; y

el Anillo A es un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo hidroxi, un grupo alquenilo inferior y un grupo aralquilo o un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que forma un enlace espiro con cicloalcano $C_{3-6}$;

[4] el compuesto del punto [1] antes mencionado, en donde la fórmula (I) es la fórmula (I')




(I')

en donde

$R^1$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^2$ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno;

$R^4$ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno un átomo de hidrógeno;

$R^7$ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^8$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$ que opcionalmente tiene sustituyente(s); y

$R^{10}$ y $R^{11}$ 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 hidroxi, un grupo alquenilo inferior o un grupo aralquilo;

en este caso, $R^{10}$ y $R^{11}$ pueden formar cicloalcano $C_{3-6}$ junto con el átomo de carbono adyacente;

[5] el compuesto del punto [4] antes mencionado, en donde $R^1$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior;

$R^2$ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno;

$R^7$ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi inferior y un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$ o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo ciano;

$R^8$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$; y

$R^{10}$ y $R^{11}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de

hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo aralquilo o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo (en este caso, $R^{10}$ y $R^{11}$ forman opcionalmente ciclopropano junto con el átomo de carbono adyacente);

[6] 4–[(2S,3S)–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo o una de sus sales;

[7] 2–cloro–4–[(4S,5S)–4–hidroxi–5–metil–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo o una de sus sales;

[8] 4–[(4R,5S)–5–etil–3,3–difluoro–4–hidroxi–2–oxopirrolidin–1–il]–2–metoxibenzonitrilo o una de sus sales;

[9] 2–cloro–4–[(2S,3S,4S)–2–etil–3–hidroxi–4–metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo o una de sus sales;

[10] 2–cloro–4–[(4R,5S)–5–etil–3,3–difluoro–4–hidroxi–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo o una de sus sales;

[11] 4–[(2S,3S)–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo;

[12] 2–cloro–4–[(4S,5S)–4–hidroxi–5–metil–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo;

[13] 4–[(4R,5S)–5–etil–3,3–difluoro–4–hidroxi–2–oxopirrolidin–1–il]–2–metoxibenzonitrilo;

[14] 2–cloro–4–[(2S,3S,4S)–2–etil–3–hidroxi–4–metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo;

[15] 2–cloro–4–[(4R,5S)–5–etil–3,3–difluoro–4–hidroxi–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo;

[16] un profármaco del compuesto del punto [1] antes mencionado;

[17] un agente farmacéutico que comprende el compuesto del punto [1] antes mencionado o uno de sus profármacos;

[18] el agente farmacéutico del punto [17] antes mencionado, que es un modulador del receptor de andrógeno;

[19] el agente farmacéutico del punto [17] antes mencionado, que es un agonista del receptor de andrógeno;

[20] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, que es un modulador del receptor de andrógeno selectivos de tejidos;

[21] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, que es un agente para la prevención o el tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico masculino, debilidad, caquexia u osteoporosis;

[22] el agente farmacéutico del punto [1] antes mencionado, que es un supresor de la debilidad, un mejorador de la fuerza muscular, un agente mejorador de músculos, un supresor de caquexia, un supresor de la reducción del peso corporal, un agente para la prevención o el tratamiento de hipertrofia de próstata, amiotrofia o pérdida muscular causada por una enfermedad o un agente para reducir el peso de la próstata;

[23] un método para la prevención o el tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico masculino, debilidad, caquexia u osteoporosis en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto del punto [1] antes mencionado o uno de sus profármacos;

[24] uso del compuesto del punto [1] antes mencionado o uno de sus profármacos para la producción de un agente para la prevención o el tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico masculino, debilidad, caquexia u osteoporosis;

y similares.

Las definiciones de los sustituyentes del compuesto (I) se explican a continuación.

Los ejemplos del "átomo de halógeno" para $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$ o $R^6$ incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

Los ejemplos del "grupo a través de un átomo de carbono" para $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$ o $R^6$ incluyen ciano, un grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene sustituyente(s), acilo, carboxilo opcionalmente esterificado, imidoílo que opcionalmente tiene sustituyente(s), amidino que opcionalmente tiene sustituyente(s), carbamoílo que opcionalmente tiene sustituyente(s), tiocarbamoílo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo heterocíclico a través de un átomo de carbono, que opcionalmente tiene sustituyente(s), y similares.

Los ejemplos del "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), alquinilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), y similares.

Los ejemplos del "alquilo" del "alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec–butilo, ter–butilo, pentilo, hexilo, etc.), y similares. El alquilo inferior es alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 a 6.

Los ejemplos del sustituyente que puede tener el "alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo),

(ii) alcoxi $C_{1-6}$ (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec–butoxi, ter–butoxi etc.),

(iii) alquenilo $C_{2-6}$ (por ejemplo, vinilo, alilo, etc.),

(iv) alquinilo $C_{2-6}$ (por ejemplo, etinilo, propargilo, etc.),

(v) amino,

(vi) mono–alquil $C_{1-6}$–amino (por ejemplo, metilamino, etilamino,

254

propilamino, etc.),

(vii) di–alquil $C_{1-6}$–amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, etc.),

(viii) mono–alquil $C_{1-6}$–carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etilcarbonilamino, etc.),

(ix) di(alquil $C_{1-6}$–carbonil)amino (por ejemplo, di(acetil)amino, di(etilcarbonil)amino, di(propilcarbonil)amino, etc.),

(x) hidroxi,

(xi) ciano,

(xii) amidino,

(xiii) carboxilo,

(xiv) alcoxi $C_{1-6}$–carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.),

(xv) carbamoílo,

(xvi) mono–alquil $C_{1-6}$–carbamoílo (por ejemplo, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, etc.)

(xvii) di–alquil $C_{1-6}$–carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, etc.),

(xviii) aminocarbonilo cíclico (por ejemplo, 1–azetinilcarbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, etc.),

(xix) ureído,

(xx) alquil $C_{1-6}$–ureído (por ejemplo, metilureído, etilureído, etc.),

(xxi) cicloalquilo $C_{3-6}$ (por ejemplo, ciclopropilo, etc.), y similares y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos del "alquenilo" del "alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen alquenilo inferior (por ejemplo, vinilo, alilo, 2–metilprop–2–en–1–ilo, etc.), y similares. El alquenilo inferior es alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 a 6.

255

Los ejemplos del sustituyente que puede tener el "alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen aquellos similares a los sustituyentes que puede tener el "alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado, alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec–butilo, ter–butilo, pentilo, hexilo, etc.), y similares y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos del "alquinilo" del "alquinilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen alquinilo inferior (por ejemplo, etinilo, propargilo, etc.), y similares. El alquinilo inferior es alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 a 6.

Los ejemplos del sustituyente que puede tener el "alquinilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen aquellos similares a los sustituyentes que puede tener el "alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado, y similares y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos del "cicloalquilo" del "cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen cicloalquilo $C_{3-8}$ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.), y similares.

Los ejemplos del sustituyente que puede tener el "cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen aquellos similares al sustituyente que puede tener el "alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado, y similares y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos del "arilo" del "arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen arilo $C_{6-14}$ (por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo, etc.), y similares.

Los ejemplos del sustituyente que puede tener el "arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen

aquellos similares a los sustituyentes que puede tener el "alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado, y similares y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos del "aralquilo" del "aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen aralquilo $C_{7-14}$ (por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, etc.), y similares.

Los ejemplos del sustituyente que puede tener el "aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen aquellos similares a los sustituyentes que puede tener el "alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionados, y similares y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos del "acilo" antes mencionado incluyen un grupo formado por unión del "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado con carbonilo.

Los ejemplos del "carboxilo opcionalmente esterificado" antes mencionado incluyen carboxilo opcionalmente esterificado por el "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado.

Los ejemplos del "imidoílo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen imidoílo que opcionalmente tiene 1 ó 2 del "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado.

Los ejemplos del "amidino que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen amidino que opcionalmente tiene 1 a 3 del "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado.

Los ejemplos del "carbamoílo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen carbamoílo que opcionalmente tiene 1 ó 2 del "grupo hidrocarburo que opcionalmente

257

tiene sustituyente(s)" antes mencionado.

Los ejemplos del "tiocarbamoílo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen tiocarbamoílo que opcionalmente tiene 1 ó 2 del "grupo hidrocarburo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado.

Como el "grupo heterocíclico a través de un átomo de carbono" del "grupo heterocíclico a través de un átomo de carbono, que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado, se usan un grupo heterocíclico aromático o un grupo heterocíclico no aromático saturado o insaturado (grupo heterocíclico alifático), donde cada uno contiene, como átomo constituyente del anillo (átomo del anillo), además de átomos de carbono, al menos uno, con preferencia 1 a 4, con mayor preferencia 1 ó 2 heteroátomos de 1 a 3 tipos (con preferencia 1 ó 2 tipos) seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno, y similares y que tiene un enlace en un átomo de carbono, y similares.

Como el "grupo heterocíclico aromático", se usan, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros tales como furilo, tienilo, pirrolilo, 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, triazinilo, y similares y, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático policíclico condensado de 8 a 12 miembros tales como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H–indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2–benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranilo, 1,2–benzoisotiazolilo, 1H–benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α–carbolinilo, β–carbolinilo, γ–carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo,

fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, 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, 1,2,4–triazolo[4,3–b]piridazinilo, y similares y otros.

Como el "grupo heterocíclico no aromático", se usan, por ejemplo, un grupo heterocíclico no aromático (grupo heterocíclico alifático) de 3 a 8 miembros (con preferencia de 5 ó 6 miembros) saturado o insaturado (con preferencia saturado) tales como oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, y similares y otros o un grupo heterocíclico no aromático en el que el enlace doble del grupo heterocíclico aromático monocíclico o grupo heterocíclico aromático policíclico condensado antes mencionado está parcial o totalmente saturado tales como 1,2,3,4–tetrahidroquinolilo, 1,2,3,4–tetrahidroisoquinolilo, y similares y otros.

Los ejemplos del sustituyente que puede tener el "grupo heterocíclico a través de un átomo de carbono, que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado incluyen aquellos similares a los sustituyentes que puede tener el "grupo alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado, y similares y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posiciones sustituibles.

Los ejemplos del "grupo a través de un átomo de nitrógeno" para $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$ o $R^6$ incluyen (i) amino, (ii) amino mono–sustituido con el "grupo a través de un átomo de carbono" antes mencionado y (iii) amino di–sustituido con el "grupo a través de un átomo de carbono" antes mencionado y alquilo $C_{1-6}$ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.), y similares.

Los ejemplos del "grupo 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

con el "grupo a través de un átomo de carbono" antes mencionado, y similares.

Los ejemplos del "grupo a través de un átomo de azufre" para $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$ o $R^6$ incluyen tiol opcionalmente sustituido con el "grupo a través de un átomo de carbono" antes mencionado, y similares. El tiol puede estar oxidado.

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

Los ejemplos del "grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para $R^7$ o $R^8$ incluyen aquellos similares al "alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado.

Los ejemplos del "grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para $R^7$ incluyen aquellos similares al "aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado.

Los ejemplos del "grupo alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para $R^8$ incluyen aquellos similares al "alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado.

Los ejemplos del "grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para $R^8$ incluyen aquellos similares al "cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado.

El Anillo A es un anillo de 5 ó 6 miembros que opcionalmente tiene sustituyente(s) además de $R^6$ a $R^9$. Los ejemplos del Anillo A incluyen un anillo pirrolidina y un anillo piperidina.

Los ejemplos del sustituyente que también puede tener el Anillo A incluyen aquellos similares a los sustituyentes que puede tener el "alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado, alquilo inferior que tiene hidroxi (por ejemplo, hidroximetilo, 1–hidroxi–1–metiletilo, etc.), alquenilo inferior (por ejemplo, vinilo, alilo, 2–metilprop–2–en–1–ilo, etc.), arilo $C_{6-14}$ (por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo, etc.), aralquilo $C_{7-14}$ (por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, etc.), y similares y 1 a 3 sustituyentes pueden estar presentes en posiciones sustituibles. Además, el Anillo A forma opcionalmente un enlace espiro con cicloalcano $C_{3-6}$ (por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclohexano).

Se prefiere como $R^1$ un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s). De ellos, se prefieren (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno o (iii) un grupo alquilo inferior. En particular, se prefieren (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de flúor o (iii) metilo.

Se prefieren como $R^2$ un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s). De ellos, se prefieren un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno. En particular, se prefieren un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo que opcionalmente tiene átomo(s) de flúor (por ejemplo, trifluorometilo, etc.) o metoxi.

Se prefiere como $R^3$ un grupo ciano.

Se prefieren como $R^4$ un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. De ellos, se prefieren un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

Se prefiere como $R^5$ un átomo de hidrógeno.

Se prefiere como $R^6$ un átomo de hidrógeno.

Se prefieren como $R^7$ un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s). De ellos, se prefieren un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionados de un grupo alcoxi inferior, un grupo hidroxi y un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$ o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo ciano. En particular, se prefieren (1) metilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionados de metoxi, hidroxi y ciclopropilo, (2) etilo, (3) n–propilo, (4) isopropilo, (5) isobutilo o (6) bencilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionados de un átomo de flúor y ciano.

Se prefieren como $R^8$ un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$ que opcionalmente tiene sustituyente(s). De ellos, se prefieren un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$. En particular, se prefieren un átomo de hidrógeno, metilo o ciclopropilo.

Se prefiere como $R^9$ un grupo hidroxi.

Se prefiere como Anillo A un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que opcionalmente también tiene, además de $R^6$ a $R^9$, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo hidroxi, un grupo alquenilo inferior y un grupo aralquilo o un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que forma un enlace espiro con cicloalcano $C_{3-6}$. De ellos, se prefieren un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina)

que opcionalmente tiene, además de $R^6$ a $R^9$, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, metilo, etilo, 1–hidroxi–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.

Se prefiere como compuesto (I) un compuesto en donde

$R^1$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^2$ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^3$ 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 inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^8$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$ que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^9$ es un grupo hidroxi; y

el Anillo A es un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo hidroxi, un grupo alquenilo inferior y un grupo aralquilo o un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que forma un enlace espiro con cicloalcano $C_{3-6}$.

En particular, se prefiere un compuesto en donde

$R^1$ es (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un átomo de halógeno o (iii) un grupo alquilo inferior;

263

$R^2$ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno;

$R^3$ 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;

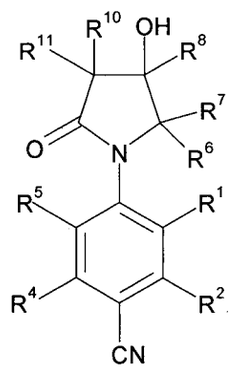
$R^7$ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^8$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$;

$R^9$ es un grupo hidroxi; y

el Anillo A es con preferencia un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que también tiene opcionalmente, además de $R^6$ a $R^9$, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo hidroxi, un grupo alquenilo inferior y un grupo aralquilo o un anillo de 5 miembros (anillo de pirrolidina) que forma un enlace espiro con ciclopropano.

Por otra parte, se prefiere un compuesto de la fórmula (I')




(I')

en donde

$R^1$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^2$ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno;

$R^4$ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno un átomo de hidrógeno;

$R^7$ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^8$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$ que opcionalmente tiene sustituyente(s); y

$R^{10}$ y $R^{11}$ 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 hidroxi, un grupo alquenilo inferior o un grupo aralquilo;

en donde $R^{10}$ y $R^{11}$ pueden formar cicloalcano $C_{3-6}$ junto con el átomo de carbono adyacente.

Se prefiere como compuesto (I') un compuesto en donde

$R^1$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o un grupo alquilo inferior (por ejemplo, metilo);

$R^2$ es un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno (por ejemplo, trifluorometil) o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno (por ejemplo, metoxi);

$R^7$ es un grupo alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo) que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi) y un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$ (por ejemplo, ciclopropilo) o un grupo aralquilo (por ejemplo, bencilo) que

opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo ciano;

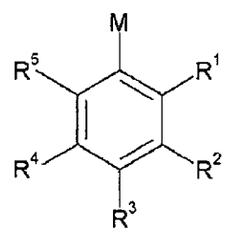
$R^8$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior (por ejemplo, metilo) o un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$ (por ejemplo, ciclopropilo); y

$R^{10}$ y $R^{11}$ 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 alquenilo inferior (por ejemplo, 2–metilprop–2–en–1–ilo, etc.), un grupo aralquilo (por ejemplo, bencilo), un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxi (por ejemplo, 1–hidroxi–1–metiletil) (en este caso, $R^{10}$ y $R^{11}$ pueden formar ciclopropano junto con el átomo de carbono adyacente).

Se prefieren como compuesto (I) más específicamente los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 84 mencionados más abajo y sus sales.

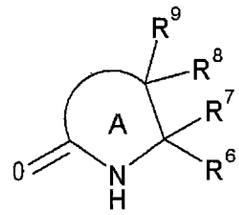
Los métodos de producción del compuesto (I) se describen a continuación. El compuesto (I) se puede producir por medio de un método de síntesis orgánica general o de acuerdo con un método de síntesis conocido (por ejemplo, documento WO 2004–016576).

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




(II)

en donde M es un grupo saliente y los demás símbolos son como se definieron con anterioridad, con un compuesto representado por la fórmula (III)




(III)

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, en presencia de un catalizador de paladio y un ligando apropiado y eliminando un grupo protector si está presente.

Los compuestos (II) y (III) para usar como materiales de partida se pueden sinterizar de acuerdo con un método conocido o un método análogo, por ejemplo, de acuerdo con los métodos indicados en los siguientes Ejemplos de referencia.

Los compuestos (II) y (III) antes mencionados también incluyen sus sales y como tales sales, se usan aquellas similares a las sales del compuesto (I), y similares. Además, los grupos en los compuestos (II) y (III) pueden estar protegidos por grupos protectores usados en general en síntesis orgánicas y, si se desea, los grupos protectores se pueden eliminar después de la reacción, de acuerdo con métodos conocidos.

Como el "grupo saliente" para M, se pueden usar, por ejemplo, un halógeno tales como cloro, bromo, yodo, y similares, trifluorometansulfoniloxi, y similares.

El compuesto (III) se usa en general en una cantidad de 1 a 3 moles por 1 mol de compuesto (II). La reacción también procede suavemente por adición, de ser necesario, de una base tales como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato hidrogenado de sodio, hidróxido de sodio, ter–butóxido de sodio, ter–butóxido de potasio, trietilamina, y similares.

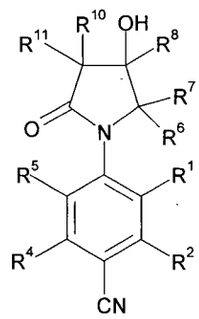
Como el catalizador de paladio, se pueden usar acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y similares. De ellos, se prefiere tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0).

Como ligando para usar en la reacción, se pueden usar tris(orto–tolil)fosfina, BINAP, 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno, 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno, y similares. De ellos, se prefiere 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno.

La reacción se puede llevar a cabo en un solvente inerte, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, 1,4–dioxano, tolueno, benceno, xileno, N,N–dimetilformamida (DMF), etc. o uno de sus solventes mixtos. La reacción se puede llevar a cabo en un rango de temperatura de aproximadamente 0 °C a 180 °C. El tiempo de reacción no está particularmente limitado, pero es en general de 0,1 h a 100 h, con preferencia de 0,5 h a 72 h.

Más aún, uno o varios sustituyentes en el Anillo A en el compuesto (I) se pueden convertir en otros sustituyentes. Por ejemplo, es posible reducir un grupo carbonilo en alcohol, llevar el alcohol a olefina por deshidratación o alquilar el alcohol en éter de acuerdo con un método conocido *per se*.

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



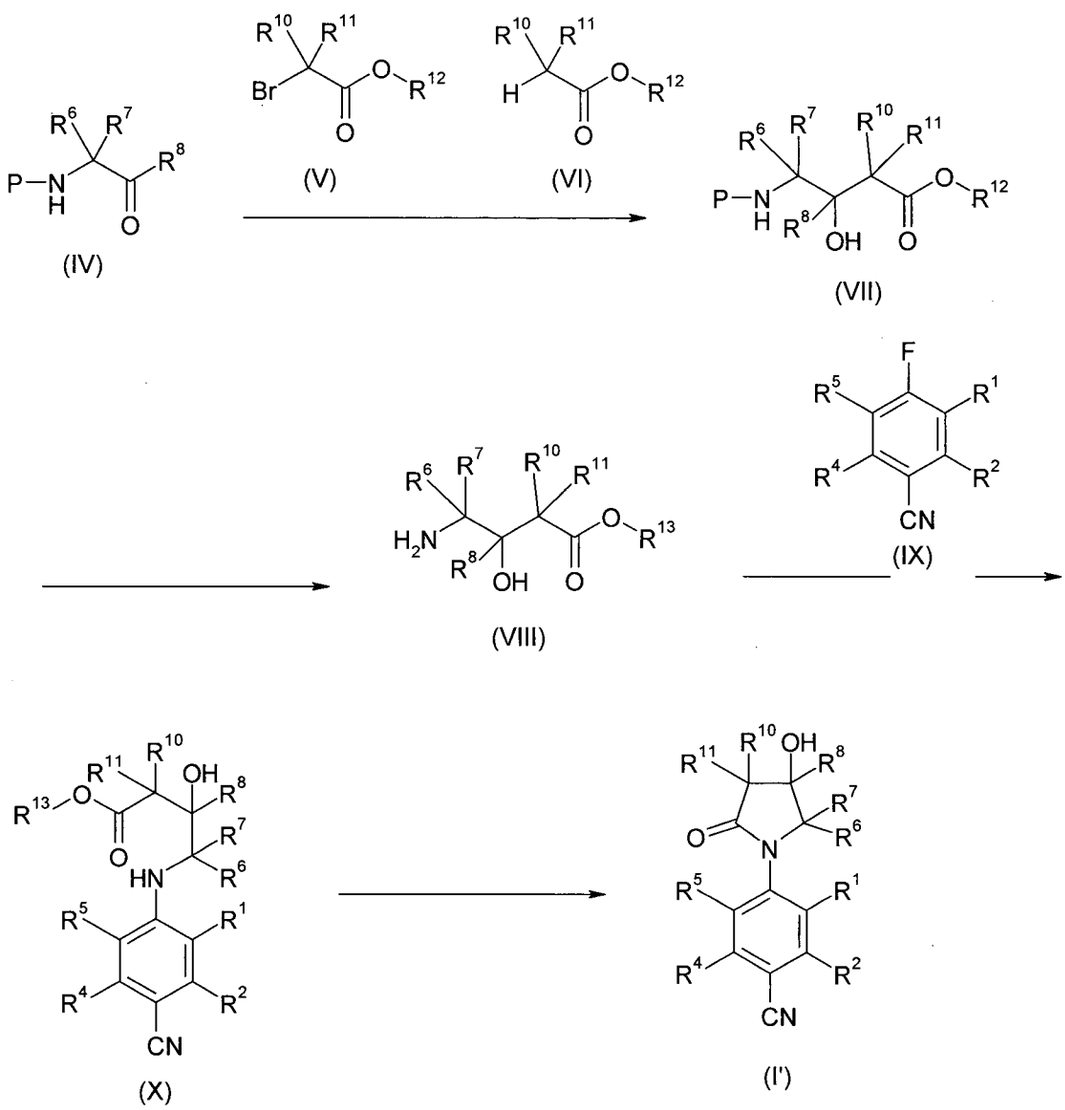

(I')

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, el compuesto (I') se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los siguientes métodos de síntesis 1 a 3 o un método de síntesis análogo.

Los compuestos (IV) a (XVI) en métodos de síntesis 1 a 3 también incluyen sus sales y como tales sales, se usan aquellas similares a las sales del compuesto (I), y similares. Además, los grupos en los compuestos (IV) a (XVI) pueden estar protegidos por grupos protectores usados en general para las síntesis orgánicas y, si se desea, los grupos protectores se pueden eliminar después de la reacción, de acuerdo con métodos conocidos.

A continuación se muestra una representación simplificada del método de reacción 1.

**Método de reacción 1**




El compuesto (VII), en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, se puede sinterizar de acuerdo con un método de

síntesis 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 método análogo.

El compuesto (VII) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (IV), en donde $R^6$ a $R^8$ son como se definieron con anterioridad y P es un grupo protector de amino, con el compuesto (V) o el compuesto (VI) en donde $R^{10}$ y $R^{11}$ son como se definieron con anterioridad y $R^{12}$ es alquilo inferior tales como ter–butilo, y similares.

Como el grupo protector de amino para P, se usan los grupos protectores descritos en Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis tercera edición, páginas 494 – 653. Entre los descritos, se prefieren un grupo benciloxicarbonilo (grupo Z) o un grupo ter–butoxicarbonilo (grupo Boc).

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

El compuesto (V) se usa en general en 1 a 3 moles por 1 mol de compuesto (IV).

El compuesto (VII) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (IV) con un reactivo de Reformatsky preparado a partir del compuesto (V) y en general 1 a 3 moles de cinc por 1 mol de compuesto (V).

Para preparar un reactivo de Reformatsku, es efectiva la copresencia en general de 0,1 a 1 moles de cloruro de trimetilsililo o cloruro de cobre (I) por 1 mol de compuesto (V).

La reacción se puede llevar a cabo en un solvente inerte, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, 1,4–dioxano,

tolueno, benceno, xileno, y similares y uno de sus solventes mixtos. La reacción se lleva a cabo dentro de un rango de temperatura de aproximadamente –40 °C a 100 °C. Como el tiempo de reacción no está limitado de manera particular, es en general de 0,1 h a 100 h, con preferencia de 0,5 h a 72 h.

Cuando se usa el compuesto (VI), el compuesto (VII) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (VI) con una base tales como diisopropilamida de litio, y similares y luego haciendo reaccionar el compuesto resultante con el compuesto (IV).

Como base, se pueden usar hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, y similares además de diisopropilamida de litio. La cantidad para usar es en general de 1 a 5 moles por 1 mol de compuesto (VI).

La reacción se puede llevar a cabo en un solvente inerte, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, 1,4–dioxano, tolueno, benceno, xileno, y similares y uno de sus solventes mixtos. La reacción se lleva a cabo dentro de un rango de temperatura de aproximadamente –40 °C a 100 °C, con preferencia de –40 °C a 25 °C. Como el tiempo de reacción no está limitado de manera particular, es en general de 0,1 h a 100 h, con preferencia de 0,5 h a 72 h.

El compuesto (VIII) en donde $R^6$ a $R^{11}$ son como se definieron con anterioridad y $R^{13}$ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior tales como ter–butilo, y similares se puede producir eliminando un grupo protector de amino P del compuesto (VII) de acuerdo con el método descrito, por ejemplo, en Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis tercera edición, páginas 494 a 653, o un método análogo.

La pureza se puede mejorar por recristalización de una sal del compuesto (VIII) con un ácido inorgánico u orgánico. Como la sal de un ácido inorgánico, se usa una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y

similares. Como la sal con un ácido orgánico, se usa 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 metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p–toluensulfónico, y similares.

El compuesto (X), en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (VIII) con el compuesto (IX).

El compuesto (IX) se usa en general en 1 a 3 moles por 1 mol de compuesto (VIII). La reacción también se puede llevar a cabo lentamente por adición, de ser necesario, de una base tales como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato hidrogenado de sodio, hidróxido de sodio, ter–butóxido de sodio, ter–butóxido de potasio, trietilamina, diisopropilamina, y similares en 1 a 3 moles por 1 mol de compuesto (IX).

La reacción se puede llevar a cabo en un solvente inerte, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, 1,4–dioxano, tolueno, benceno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares y uno de sus solventes mixtos. La reacción se lleva a cabo dentro de un rango de temperatura de aproximadamente –40 °C a 120 °C, con preferencia de 25 °C a 100 °C. Como el tiempo de reacción no está limitado de manera particular, es en general de 0,1 h a 100 h, con preferencia de 0,5 h a 72 h.

El compuesto (I'), en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, se puede producir por medio de una reacción de ciclación del compuesto (X).

La reacción se puede llevar a cabo en un solvente inerte, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, 1,4–dioxano, tolueno, benceno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares y uno de sus solventes

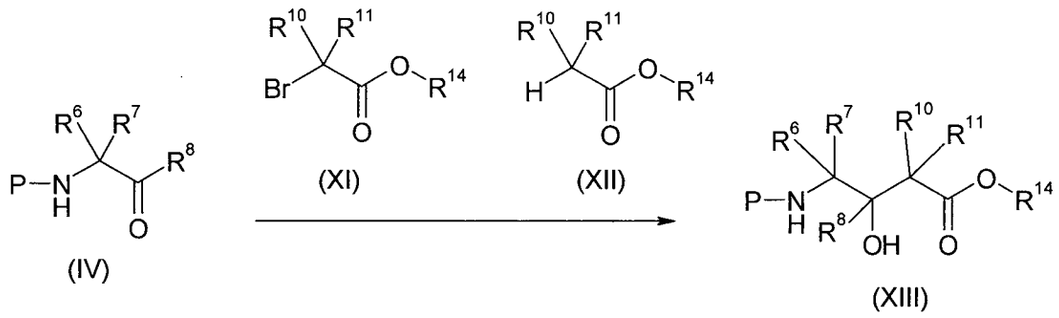
271

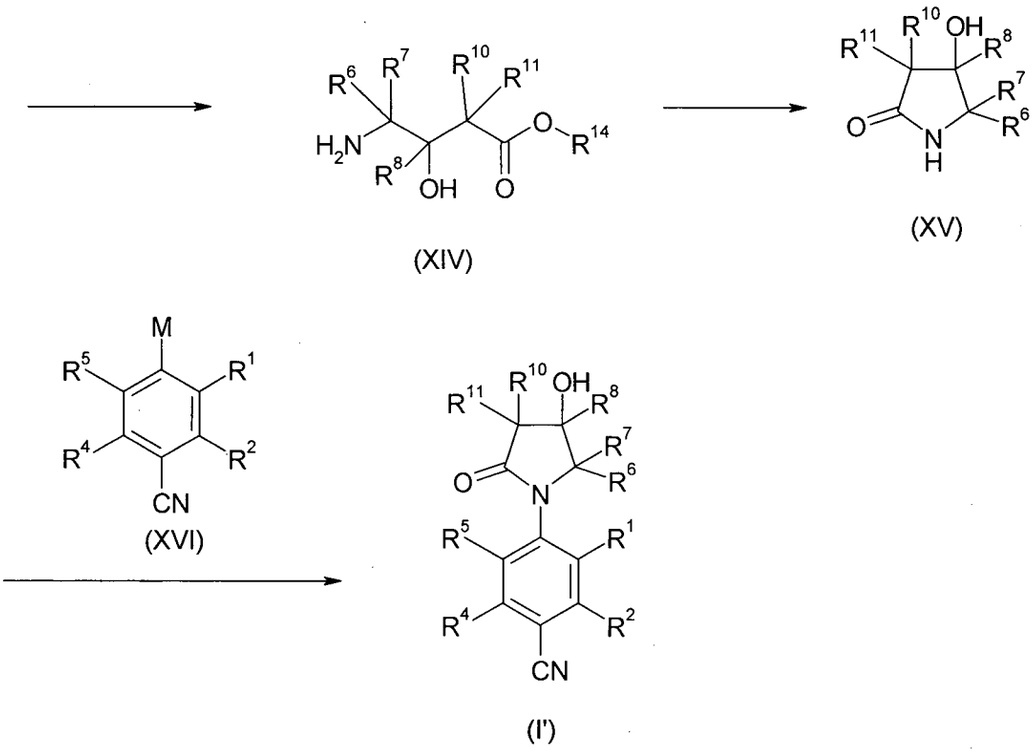
mixtos. La reacción se lleva a cabo dentro de un rango de temperatura de aproximadamente 0 °C a 120 °C, con preferencia de 25 °C a 80 °C. Como el tiempo de reacción no está limitado de manera particular, es en general de 0,1 h a 100 h, con preferencia de 0,5 h a 72 h.

La reacción se puede llevar a cabo lentamente por adición, de ser necesario, de una base tales como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato hidrogenado de sodio, hidróxido de sodio, ter–butóxido de sodio, ter–butóxido de potasio, trietilamina, diisopropilamina, y similares, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, y similares es en general 1 a 3 moles por 1 mol de compuesto (X).

A continuación se muestra una representación simplificada del Método de reacción 2.

**Método de reacción 2**






El compuesto (XIII), en donde $R^8$ a $R^{11}$ son como se definieron con anterioridad y $R^{14}$ es alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, y similares o aralquilo tales como bencilo, y similares, se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (IV), en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, con el compuesto (XI) o el compuesto (XII), en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, en las mismas condiciones que para el método de producción del compuesto (VII).

El compuesto (XIV), en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, se puede producir a partir del compuesto (XIII) de la misma manera que en el método de producción del compuesto (VIII).

El compuesto (XV), en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, se puede producir por medio de una reacción de ciclación del compuesto (XIV).

La reacción se puede llevar a cabo en un solvente inerte, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, 1,4–dioxano,

273

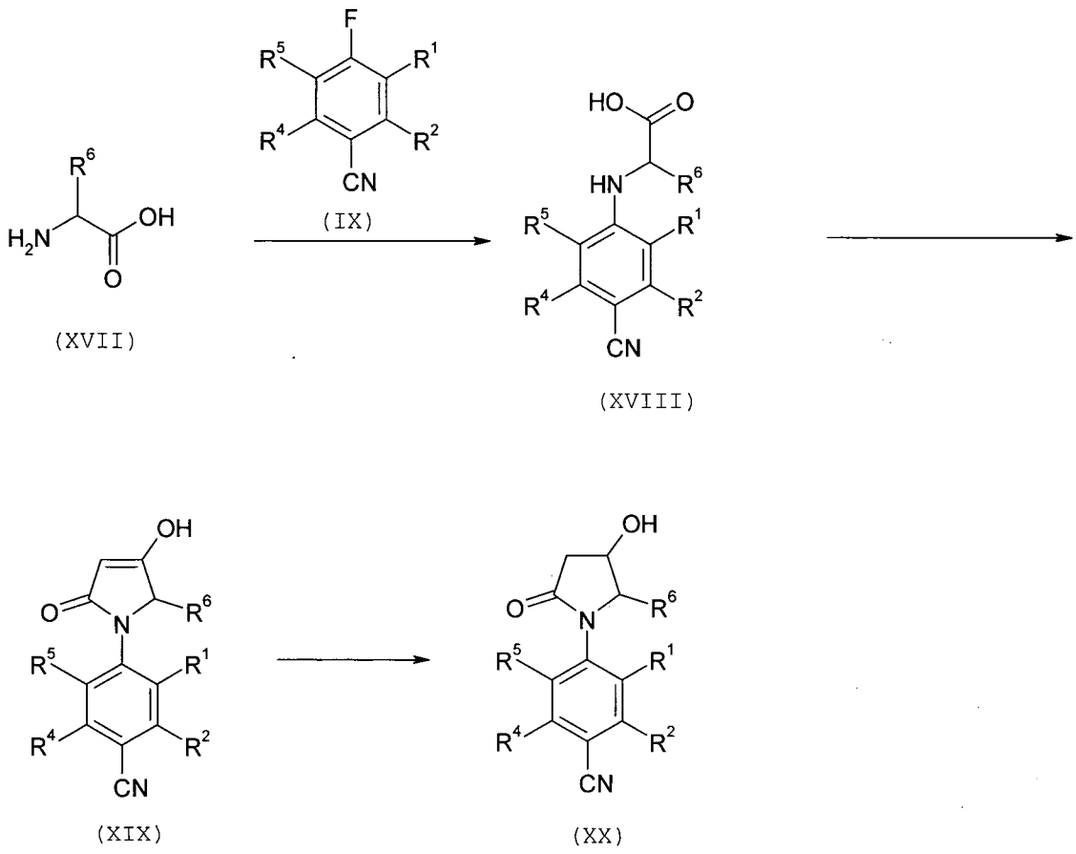
tolueno, benceno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares y uno de sus solventes mixtos. La reacción se lleva a cabo dentro de un rango de temperatura de aproximadamente 0 °C a 120 °C, con preferencia de 25 °C a 80 °C. Como el tiempo de reacción no está limitado de manera particular, es en general de 0,1 h a 100 h, con preferencia de 0,5 h a 72 h.

La reacción también se puede llevar a cabo lentamente por adición, de ser necesario, de una base tales como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato hidrogenado de sodio, hidróxido de sodio, ter–butóxido de sodio, ter–butóxido de potasio, trietilamina, diisopropilamina, y similares en 1 a 3 moles por 1 mol de compuesto (XIV).

El compuesto (I') se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XV) con el compuesto (XVI), en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, en las mismas condiciones que para el método de producción del compuesto (I) a partir del compuesto (II) y el compuesto (III).

A continuación se muestra una representación simplificada del Método de reacción 3.

**Método de reacción 3**




El compuesto (XX) en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, que es el compuesto (I'), en donde $R^7$ a $R^{11}$ son átomos de hidrógeno, se puede producir a partir del aminoácido (XVII), en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad, por medio del siguiente método.

El compuesto (XVIII) se puede producir por medio de una reacción de condensación del aminoácido (XVII) y el compuesto (IX), en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

La reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto (IX) en general en 1 – 3 moles por 1 mol de compuesto (XVII) en un solvente inerte, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, 1,4–dioxano, tolueno, benceno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares y uno de sus solventes mixtos. La reacción se lleva a cabo dentro de un rango de temperatura de aproximadamente 0 °C a 120 °C, con preferencia de

25 °C a 100 °C. Como el tiempo de reacción no está limitado de manera particular, es en general de 0,1 h a 100 h, con preferencia de 0,5 h a 72 h.

La reacción también se puede llevar a cabo lentamente por adición, de ser necesario, de una base tales como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato hidrogenado de sodio, hidróxido de sodio, ter–butóxido de sodio, ter–butóxido de potasio, trietilamina, diisopropilamina, y similares en 1 a 3 moles por 1 mol de compuesto (XVII).

El compuesto (XIX) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (XVIII) con N,N'–carbonildiimidazol, y similares para dar un éster activo y haciendo reaccionar el éster con ácido de Meldrum.

Además de N,N'–carbonildiimidazol, se pueden usar diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, carbodiimida acuosa (por ejemplo, clorhidrato de 1–etil–3–(3–dimetilaminopropil)carbodiimida) y cloroformiato de isopropilo. En particular, se prefiere el N,N'–carbonildiimidazol.

De ser necesario, la reacción se puede llevar a cabo suavemente añadiendo, de ser necesario, 1–hidroxibenzotriazol, 4–(N,N–dimetilamino)piridina, y similares.

La reacción se puede llevar a cabo usando un agente de condensación y ácido de Meldrum cada uno en general en 1 – 3 moles por 1 mol de compuesto (XVIII) en un solvente inerte, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, acetato de etilo, 1,4–dioxano, tolueno, benceno, xileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y uno de sus solventes mixtos. La reacción se lleva a cabo dentro de un rango de temperatura de aproximadamente 0 °C a 120 °C, con preferencia de 25 °C a 80 °C. Como el tiempo de reacción no está limitado de manera particular, es en general de 0,1 h a 100 h, con preferencia de 0,5 h a 72 h.

El compuesto (XX) se puede producir reduciendo el compuesto

(XIX).

Como agente de reducción, se pueden usar borhidruro de sodio, borhidruro de litio, hidruro de diisobutilaluminio, y similares, dando preferencia al borhidruro de sodio. Usando el agente de reducción en 1 a 5 moles por 1 mol de compuesto (XIX), la reacción se puede llevar a cabo en un solvente inerte, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2–dimetoxietano, 1,4–dioxano, tolueno, benceno, xileno y uno de sus solventes mixtos. La reacción se lleva a cabo dentro de un rango de temperatura de aproximadamente 0 °C a 100 °C, con preferencia de 0 °C a 50 °C. Como el tiempo de reacción no está limitado de manera particular, es en general de 0,1 h a 100 h, con preferencia de 0,5 h a 72 h.

El compuesto (I) obtenido de esta manera se puede aislar y purificar por un medio de separación conocido *per se*, tales como concentración, concentración a presión reducida, extracción del solvente, conversión de líquidos, salinización, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía, y similares.

Cuando se obtiene el compuesto (I) en una forma libre, se puede convertir en una sal deseada por un método conocido *per se o* una de sus modificaciones; por el contrario, cuando se obtiene el compuesto (I) como una sal, se puede convertir en una forma libre u otra sal deseada por medio de un método conocido *per se o* una de sus modificaciones.

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

Cuando se obtiene el compuesto (I) como una mezcla de formas ópticamente activas, se pueden separar en las formas ópticamente activas objeto por un medio de resolución óptica conocido *per se*.

El compuesto (I) se puede rotular con un isótopo (por ejemplo, $^{2}H$, $^{3}H$, $^{14}C$, etc.), y similares.

Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debida a una enzima, un ácido gástrico, etc. en una condición fisiológica en el organismo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) de la presente invención con oxidación, reducción, hidrólisis, etc. de acuerdo con una enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis, etc. debido a un ácido gástrico, etc. Un profármaco del compuesto (I) puede ser un compuesto obtenido al someter a amino en el compuesto (I) a una reacción de acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter a amino en compuesto (I) a una eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5–metil–2–oxo–1,3–dioxolen–4–il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación y ter–butilación, etc.); un compuesto obtenido al someter a hidroxi en el compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter a hidroxi en el compuesto (I) a una acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación, dimetilaminometilcarbonilación, etc.); un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a una etilesterificación, fenilesterificación, carboximetilesterificación, dimetilaminometilesterificación, pivaloiloximetilesterificación, etoxicarboniloxietilesterificación, ftalidilesterificación, (5–metil–2–oxo–1,3–dioxolen–4–il)metilesterificación, ciclohexiloxicarboniletilesterificación y metilamidación, etc.), y similares. Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto (I) por medio de un método conocido *per se*.

Un profármaco del compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) en una condición fisiológica, tales

278

como las descritas en IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p. 163–198, 1990 Publicado por HIROKAWA SHOTEN.

El compuesto (incluso 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, se pueden mencionar una sal con base inorgánica, una sal de amonio, una sal con base orgánica, una sal con ácido inorgánico, una sal con ácido orgánico, una sal con aminoácido, y similares. Los ejemplos preferidos de sales con base inorgánica incluyen sal de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio, y similares, sal es metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, y similares y sal de aluminio, sal de amonio, y similares. Los ejemplos preferidos de sales con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6–lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'–dibenciletilendiamina, y similares. Los ejemplos preferidos de sales con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares. Los ejemplos preferidos 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 metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p–toluensulfónico, y similares. Los ejemplos preferidos de sales con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina, y similares y los ejemplos preferibles de sales con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

El compuesto (I) de la presente invención o una de sus sales o uno de sus profármacos (de ahora en adelante, abreviado como el compuesto de la presente invención) tiene una acción moduladora

274

del receptor de andrógeno, en particular una acción agonista del receptor de andrógeno y se puede usar para la prevención o el tratamiento de enfermedades en mamíferos, para las cuales es efectiva una administración de un agonista del receptor de andrógeno. Las enfermedades para los cuales es efectiva la administración de un agonista del receptor de andrógeno incluyen hipogonadismo, osteoporosis, cáncer resistente a hormonas (en particular, cáncer resistente al agonista de la LHRH), trastorno climático (en particular, trastorno climatérico masculino), debilidad, caquexia, anemia, arteriosclerosis, enfermedad de Alzheimer, disfunción eréctil, depresión, enfermedad extenuante, hipertrigliceridemia (hiperlipidemia), y similares. En particular, se usa para la prevención o el tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico masculino, debilidad, caquexia u osteoporosis.

El compuesto de la presente invención tiene una acción moduladora del receptor de andrógeno selectivos de tejidos y muestra, por ejemplo, una acción antagonista sobre la próstata y una acción agonista sobre los músculos. Específicamente, el compuesto de la presente invención muestra una acción para no aumentar el peso de la próstata en una dosis que aumenta el peso del músculo (por ejemplo, músculo elevador del ano, y similares). Más específicamente, aumenta el peso de la próstata en aproximadamente 10% o menos (con preferencia 0% o menos) en una dosis que aumenta el peso del músculo elevador del ano en aproximadamente el 20% o más (con preferencia aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50%). Aquí, haciendo referencia a un "aumento del peso de la próstata en el 0% o menos", un aumento del 0% significa que el peso de la próstata no aumenta o reduce y un aumento de menos del 0% significa que el peso de la próstata se reduce en su valor absoluto. Conforme a ello, el compuesto de la presente invención se puede usar como un agente farmacéutico

280

mostrado más abajo.

(1) Un supresor de debilidad.

(2) Un mejorador de la fuerza muscular o un agente que aumenta los músculos (que provee efectos en pacientes mayores no postrados, menor período de rehabilitación, y similares).

(3) Un supresor de caquexia causada, por ejemplo, por SIDA, cáncer, y similares.

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

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

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

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

(8) Un agente para la prevención o el tratamiento de la pérdida muscular causada por enfermedades (por ejemplo, distrofia muscular, atrofia muscular, atrofia muscular bulbo–espinal con unión a X (SBMA), caquexia, malnutrición, enfermedad de Hansen, diabetes, enfermedad renal, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), cáncer, insuficiencia renal terminal, sarcopenia (pérdida muscular debida a la edad avanzada), enfisema, osteomalacia, infección por HIV, sida, cardiomiopatía, y similares).

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

(10) Un supresor de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas.

(11) Un supresor de accesos de calor (por ejemplo, rubor, transpiración, y similares) en mujeres posmenopáusicas.

(12) Un agente para reducir los efectos secundarios de los moduladores de la LHRH tales como agonistas de la LHRH (leuprorelina, goserelina, buserelina, nafarelina, triptorelina, gonadorelina, y similares), antagonistas de la LHRH (ganirelix, cetrorelix, antarelix, abarelix, sufugolix, y similares) y otros.

281

(13) Un supresor de la pérdida de fuerza muscular después de la administración de un agente farmacéutico tales como un modulador de la LHRH, y similares.

(14) Un supresor de la densidad mineral ósea reducida después de la administración de un agente farmacéutico tales como un modulador de la LHRH, y similares.

(15) Un supresor de accesos de calor (por ejemplo, rubor, transpiración, y similares) después de la administración de un agente farmacéutico tales como un modulador de la LHRH, y similares.

Además, el compuesto de la presente invención muestra un efecto como un supresor de la debilidad, un mejorador de la fuerza muscular o un agente mejorador de músculos cuando se usa como un agente para la prevención o el tratamiento de hipertrofia de próstata o un agente para reducir el peso de la próstata. Conforme a ello, se espera que acorte el período de rehabilitación sin dejar postrados a pacientes de edad avanzada. Sin el efecto secundario de aumentar el peso de la próstata, se espera proveer un agente para la prevención o el tratamiento de cáncer de próstata en pacientes con alta posibilidad de cáncer de próstata. Más aún, sin el efecto secundario de virilización, se puede aplicar a mujeres y se espera proveer un supresor de pérdida de fuerza muscular o pérdida de densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas o un supresor de accesos de calor (rubor, transpiración, etc.) en mujeres posmenopáusicas. Por otra parte, también se espera como un agente para reducir los efectos secundarios de los agonistas de la LHRH (leuprorelina, goserelina, buserelina, nafarelina, triptorelina, gonadorelina, y similares) y los antagonistas de la LHRH (ganirelix, cetrorelix, antarelix, abarelix, sufugolix, y similares), un supresor de pérdida de la fuerza muscular y la pérdida de densidad mineral ósea después de la administración de estos agentes farmacéuticos o un supresor de accesos de calor (rubor, transpiración, y similares)

después de la administración de estos agentes farmacéuticos.

El compuesto de la presente invención logra una inhibición del crecimiento y la muerte celular al colocar, contrariamente, una estimulación excesiva en el cáncer que ha adquirido resistencia al tratamiento hormonal al ser hipersensible al andrógeno. Así, se puede usar como un agente para la prevención o el tratamiento de diversos cánceres, tales como cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de la vejiga urinaria, cáncer de tiroides, cáncer de huesos y cáncer de pene, que adquirieron resistencia hormonal y se puede usar en particular como un agente para la prevención o el tratamiento de cáncer de próstata.

Como cáncer resistente a hormonas se puede mencionar, por ejemplo, cáncer resistente a derivados de la LHRH, con preferencia cáncer resistente al agonista de la LHRH.

El compuesto de la presente invención muestra una baja toxicidad y se puede usar como un agente farmacéutico como tal o como una composición farmacéutica en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable comúnmente conocido, etc. en mamíferos (por ejemplo, humanos, caballos, bovinos, perros, gatos, ratas, ratones, conejos, cerdos, monos, y similares).

Además del compuesto de la presente invención, dicha composición farmacéutica puede contener otros ingredientes 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 del factor de crecimiento celular), antieméticos, y similares.

Como un agente farmacéutico para mamíferos tales como humanos, el compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral en forma, por ejemplo, de comprimidos,

283

cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), polvos, gránulos, y similares o por vía parenteral en forma de inyecciones, supositorios, pellets, y similares. Los ejemplos del "ruta de administración parenteral" incluyen administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratisular, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal, intratumoral, yuxtaposición de tumor y administración directamente sobre la lesión.

La dosis del compuesto de la presente invención varía según la vía de administración, los síntomas, etc. Por ejemplo, cuando 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, de 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal por día, con preferencia de 1 a 100 mg/kg de peso corporal por día y con mayor preferencia de 1 a 50 mg/kg de peso corporal por día. Esta cantidad se puede administrar una vez o en 2 a 3 porciones divididas por día.

El compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral en forma de una forma de dosificación sólida tales como comprimido, cápsula, gránulo, polvo, y similares; o una preparación líquida tales como jarabe, inyección, y similares, mezclándolo con un portador farmacéuticamente aceptable.

Como un portador farmacéuticamente aceptable, se pueden usar diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas utilizadas convencionalmente como materiales de preparación. Por ejemplo, se pueden mencionar excipiente, lubricante, aglutinante y desintegrante para preparaciones sólidas, solvente, agentes de solubilización, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón y agente suavizante para preparaciones líquidas, y similares. De ser necesario, se pueden usar aditivos de preparación tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes endulzantes, y

similares.

Los ejemplos preferidos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D–manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, y similares.

Los ejemplos preferidos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, y similares.

Los ejemplos preferidos del aglutinante incluyen celulosa cristalina, sacarosa, D–manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, y similares.

Los ejemplos preferidos del desintegrante incluyen almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, y similares.

Los ejemplos preferidos del solvente incluyen agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, y similares.

Los ejemplos preferidos del agente de solubilización incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D–manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, y similares.

Los ejemplos preferidos del agente de suspensión incluyen tensoactivos tales como estearíltrietanolamina, laurilsulfato sódico, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, y similares; polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares; y otros.

Los ejemplos preferidos del agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D–manitol, y similares.

Los ejemplos preferidos del tampón incluyen tampones tales como fosfato, acetato, carbonato, citrato, y similares; y otros.

Los ejemplos preferidos del agente suavizante incluyen alcohol

285

bencílico, y similares.

Los ejemplos preferidos del conservante incluyen paraoxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico, y similares.

Los ejemplos preferidos del antioxidante incluyen sulfito, ácido ascórbico, y similares.

Una composición farmacéutica se puede producir de acuerdo con un método convencional añadiendo el compuesto de la presente invención en general en una proporción del 0,1 al 95% (p/p) respecto de la cantidad total de la preparación, a pesar de que puede cambiar según la forma de dosificación, el método de administración, el portador, y similares.

Además, una combinación de (1) la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención y (2) 1 a 3 seleccionados 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 no farmacológica pueden prevenir y/o tratar cáncer más efectivamente. Como la terapia no farmacológica, se usan, por ejemplo, cirugía, terapia química hipertensiva usando angiotensina II, y similares, radioterapia, terapia génica, termoterapia, crioterapia, cauterización con láser, y similares y se pueden combinar dos o más de ellos.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos, otros agentes anticáncer (por ejemplo, agente quimioterapéutico, agente inmunoterapéutico (incluyendo vacuna), anticuerpo, fármacos para terapia génica, agentes farmacéuticos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular y sus receptores, agentes farmacéuticos que inhiben angiogénesis), antieméticos, y similares (de ahora en más en la presente, abreviado como fármaco

286

concomitante).

Mientas que el compuesto de la presente invención exhibe una excelente acción anticáncer incluso cuando se usa como un simple agente, su efecto se puede mejorar aún más o el QOL de pacientes se puede mejorar usándolo en combinación con uno o varios de los fármacos concomitantes mencionados con anterioridad (coadministración de múltiples agentes).

Los ejemplos de los "agentes terapéuticos hormonales" incluyen fosfestrol, dietilestilbestrol, clorotrianiseno, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, dienogest, asoprisnilo, alilestrenol, gestrinona, nomegestrol, tadenano, mepartricina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, antiestrógeno (por ejemplo, citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno, etc.), regulador hacia debajo de ER (por ejemplo, fulvestrant, etc.), gonadotropina posmenopáusica humana, folitropina, preparación en píldora, mepitiostano, testrolactona, aminoglutetimida, derivado de la LH–RH (por ejemplo, agonista de la LH–RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina, etc.), antagonista de la LH–RH), droloxifeno, epitiostanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidor de aromatasa (por ejemplo, clorhidrato de fadrozol, anastrozol, letrozol, exemestano, vorozol, formestano, etc.), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, bicalutamida, nilutamida, etc.), inhibidor de la 5α–reductasa (por ejemplo, finasteride, dutasteride, epristeride, etc.), corticosteroide (por ejemplo, dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona etc.), inhibidor de la síntesis de andrógenos (por ejemplo, abiraterona, etc.), retinoide y fármacos que retardan el metabolismo de los retinoides (por ejemplo, liároslo, etc.), y similares. Se prefiere el derivado de la LH–RH.

Los ejemplos de los "agentes quimioterapéuticos" incluyen agente alquilante, antagonista metabólico, antibióticos antitumorales,

287

agente antitumoral derivado de plantas, otros agentes quimioterapéuticos, y similares.

Los ejemplos del "agente alquilante" incluyen mostaza nitrogenada, clorhidrato de N–óxido de mostaza nitrogenada, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocuona, tosilato de improsulfano, busulfano, clorhidrato de nimustina, mitobronitol, melfalano, dacarbazina, ranimustina, fosfato de estramustina sódica, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobromano, etoglucida, carboplatino, cisplatino, miboplatino, nedaplatino, oxaliplatino, altretamina, ambamustina, clorhidrato de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfano, trofosfamida, estimalamer de zinostatina, carbocuona, adozelesina, cistemustina, bizelesina y similares.

Los ejemplos del "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, emitefur, etc.), aminopterina, leucovorina cálcica, tabloide, butocina, folinato cálcico, levofolinato cálcico, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxicarbamida, pentostatina, piritrexima, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, ambamustina, y similares.

Los ejemplos del "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 doxorrubicina, clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de pirarrubicina, clorhidrato de epirrubicina, neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, clorhidrato de zorrubicina, clorhidrato de mitoxantrona, clorhidrato de idarrubicina,

y similares.

Los ejemplos del "agente antitumoral derivado de plantas" incluyen etopósido, fosfato de etopósido, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, DJ–927, vinorelbina, irinotecano, topotecano, y similares.

Los ejemplos de los "otros agentes quimioterapéuticos" incluyen sobuzoxano, y similares.

Los ejemplos del "agente inmunoterapéutico (BRM)" incluyen picibanilo, crestina, esquizofilano, lentinano, ubenimex, interferón, interleuquina, factor de estimulación de colonias de macrófagos, factor de estimulación de colonias de granulocitos, eritropoyetina, linfotoxina, Corynebacterium parvum, levamisol, polisacárido K, procodazol, y similares. Como la vacuna, se usan vacuna BCG, PROVENGE, Onyvax–P, PROSTVAC–VF, GVAX, DCVax–Prostate, SAPOIMMUNE, VPM–4–001, y similares.

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

El "factor de crecimiento" en dichos "agentes farmacéuticos que inhiben la acción de los factores de crecimiento celular o los receptores del factor de crecimiento celular" puede ser cualquiera siempre que promueva la proliferación celular, que es normalmente un péptido que tiene un peso molecular de no más de 20.000 que es capaz de exhibir su actividad en bajas concentraciones al unirse a un receptor. Sus ejemplos incluyen (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que poseen sustancialmente su misma actividad [por ejemplo, EGF, herregulina TGF–$\alpha$, HB–EGF, etc.], (2) insulina o sustancias que poseen sustancialmente su misma actividad [por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento símil insulina)–1, IGF–2, y similares], (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que poseen sustancialmente su misma actividad [por ejemplo, FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de

crecimiento de queratinocitos), FGF–10, y similares], (4) otros factores de crecimiento celular [por ejemplo, CSF (factor estimulante de colonias), EPO (eritropoyetina), IL–2 (interleuquina–2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGFβ (factor de crecimiento de transformación β), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), y similares], y otros.

Los ejemplos del "receptores del factor de crecimiento" incluyen cualquier receptor capaz de unirse a los factores de crecimiento antes mencionados, tales como receptor de EGF, HER2, HER3 y HER4 que pertenecen a la misma familia que el receptor de EGF, receptor insulínico, receptor de IGF, receptor de FGF–1, receptor de FGF–2, y similares.

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

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

Además de los fármacos antes mencionados, también se pueden usar L–asparaginasa, aceglatona, clorhidrato de procarbazina, sal de complejo de protoporfirina–cobalto, hematoporfirina mercúrica–sodio, inductor de la diferenciación (por ejemplo, retinoide, vitamina D, etc.), α–bloqueante (por ejemplo, clorhidrato de tamsulosina, naftopidilo, urapidilo, alfuzosina, terazosina, prazosina, silodosinam etc.), inhibidor de serina/treonina

290

quinasa, antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo, atrasentano, etc.), inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib, etc.), inhibidor de Hsp90 (por ejemplo, 17–AAG etc.), espironolactona, minoxidilo, 11α—hidroxiprogesterona y agente inhibidor de resorción ósea - supresor de metástasis (por ejemplo, ácido zoledrónico, ácido alendrónico, ácido pamidrónico, ácido etidrónico, ácido ibandrónico, ácido clodrónico).

Como el "antiemético", se pueden usar mejoradores de la motilidad gástrica tales como antagonistas de 5–$HT_3$ tales como ondansetrona, clorhidrato de tropisetrona, azasetrona, ramosetrona, granisetrona, mesilato de dolasetrona, palonosetrona, y similares, antagonistas de 5–$HT_4$ tales como domperidona, mosapride, metoclopramide, y similares y otros; reguladores de la motilidad del tracto gastrointestinal tales como trimebutina, y similares; agentes farmacéuticos de fenotiazina tales como maleato de procloroperazina, prometazina, tietilperazina, y similares; tranquilizantes tales como haloperidol, fenolftalinato de cloropromazina, diazepam, droperidol, y similares; esteroides tales como dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona, y similares; así como ácido dimetilhidrina, difenhidramina, hioscina, bromhidrato de hioscina, tetrabenazina, y similares.

Como el derivado de la LH–RH antes mencionado, también se usan un derivado de la LH–RH o una de sus sales efectivas para la enfermedad dependiente de hormonas, en particular enfermedad dependiente de la hormona sexual tales como cáncer dependiente de la hormona sexual (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer de mama, tumor de la glándula pituitaria, cáncer de hígado, y similares), hipertrofia de próstata, endometriosis, histeromioma, pubertad precoz, dismenorrea, amenorrea, síndrome premenstrual, síndrome de ovario poliquístico, y similares y anticoncepción (o infertilidad cuando se usa el efecto rebote después del cese del

fármaco). Además, también se usan un derivado de la LH–RH o una de sus sales efectivas para tumores benignos o malignos, que es independiente de la hormona sexual, pero sensible a la LH–RH, y similares.

Los ejemplos específicos del derivado de la LH–RH o una de sus sales incluyen péptidos descritos en Treatment with GnRH analogs: Controversies and perspectives (The Partenon Publishing Group Ltd., publicado en 1996), documentos JP–A–3–503165, JP–A–3–101695, JP–A–7–97334, JP–A–8–259460, y similares.

Los ejemplos del derivado de la LH–RH incluyen un agonista de la LH–RH y un antagonista de la LH–RH. Como el antagonista de la LH–RH, se usa, por ejemplo, un péptido fisiológicamente activo representado por la fórmula

X–D2Nal–D4ClPhe–D3Pal–Ser–A–B–Leu–C–Pro–DAlaNH$_2$

en donde X es N(4H$_2$–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(Et$_2$), DAph(Atz) y DhCi y C es Lys(Nisp), Arg o hArg(Et$_2$) o una de sus sales, y similares, con preferencia particular 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–etilureído)fenil]–3–feniltieno[2,3–d]pirimidin–2,4(1H,3H)–diona, clorhidrato de 5–(N–bencil–N–metilaminometil)–1–(2,6–difluorobencil)–6–[4–(3–etilureído)fenil]–3–feniltieno[2,3–d]pirimidin–2,4(1H,3H)–diona, y similares.

Como agonistas de la LH–RH, se usan, por ejemplo, péptidos fisiológicamente activos representados por la fórmula

5–oxo–Pro–His–Trp–Ser–Tyr–Y–Leu–Arg–Pro–Z

en donde Y es un residuo seleccionado de DLeu, DAla, DTrp,

DSer(tBu), D2Nal y DHis(ImBzl) y Z es NH–$C_2H_5$ o Gly–$NH_2$ o una de sus sales, y similares. Por ejemplo, son acetato de goserelina, buserelina, y similares. En particular, se prefiere el péptido en donde Y es DLeu y Z es NH–$C_2H_5$ (es decir, péptido A representado por 5–oxo–Pro–His–Trp–Ser–Tyr–DLeu–Leu–Arg–Pro–NH–$C_2H_5$; leuprorelina) o una de sus sales (por ejemplo, acetato).

Cuando se describe el aminoácido, el péptido, el grupo protector y similares del polipéptido descrito en la presente memoria descriptiva, se indican usando abreviaturas que se basan en las abreviaturas de acuerdo con la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de IUPAC–IUB o con abreviaturas convencionales en el campo. Cuando está presente un isómero óptico debido al aminoácido, significa una forma L, salvo que se especifique otra cosa.

Los ejemplos de las abreviaturas son las siguientes.

Abu : ácido aminobutírico

Aibu : ácido 2–aminobutírico

Ala : alanina

Arg : arginina

Gli : 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

293

Thr : treonina

Trp : triptófano

Tir : tirosina

Val : valina

D2Nal: residuo de D–3–(2–naftil)alanina

DSer(tBu): O–ter–butil–D–serina

DHis(ImBzl): $N^{im}$–bencil–D–histidina

PAM : fenilacetamidometilo

Boc : t–butiloxicarbonilo

Fmoc : 9–fluorenilmetiloxicarbonilo

Cl–Z : 2–cloro–benciloxicarbonilo

Br–Z : 2–bromo–benciloxicarbonilo

Bzl : bencilo

$Cl_2$–Bzl: 2,6–diclorobencilo

Tos : p–toluensulfonilo

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

HOBt : 1–hidroxibenzotriazol

HOOBt: 3–hidroxi–3,4–dihidro–4–oxo–1,2,3–benzotriazina

MeBzl: 4–metilbencilo

Bom : benciloximetilo

Bum : t–butoximetilo

Trt : tritilo

DNP : dinitrofenilo

DCC : N,N'–diciclohexilcarbodiimida

De los fármacos antes mencionados, los fármacos concomitantes preferidos son un agonista de la LH–RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina, etc.), y similares.

Cuando se usa el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante en combinación, no hay restricciones sobre el momento de la administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, y el compuesto de la presente

invención o el fármaco concomitante se pueden administrar simultáneamente a un sujeto de administración, o se pueden administrar en distintos momentos. La forma de dosificación del fármaco concomitante se puede determinar de acuerdo con la cantidad de administración usada clínicamente, y se puede seleccionar adecuadamente según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, la combinación y similares.

El modo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está limitado particularmente, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante sólo requieren combinarse en la administración. Los ejemplos de este modo de administración incluyen los siguientes:

(1) administración de una preparación individual obtenida por procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se produjeron por separado, por la misma vía de administración, (3) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se produjeron por separado, por la misma vía de administración de una manera gradual, (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se produjeron por separado, por diferentes vías de administración, (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante, que se produjeron por separado, por diferentes vías de administración de una manera gradual (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante o en el orden inverso), y similares. En lo que sigue, estos modos de administración se abrevian colectivamente como el fármaco concomitante de la

presente invención.

El fármaco concomitante de la presente invención tiene baja toxicidad, y por ejemplo, el compuesto de la presente invención y/o el antes mencionado fármaco concomitante se pueden mezclar, de acuerdo con un método conocido *per se*, con un portador farmacológicamente aceptable para dar composiciones farmacéuticas, tales como comprimidos (incluso comprimido recubierto de azúcar, comprimido recubierto de película), polvos, gránulos, cápsulas (incluso cápsulas blandas), soluciones, inyecciones, supositorios, agentes de liberación sostenida y similares, que se pueden administrar con seguridad por vía oral o parenteral (por ejemplo, local, recto, vena, y similares). Se puede administrar una inyección por administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, en el órgano, intranasal, intradérmica, por instilación, intracerebral, intrarrectal, vaginal e intraperitoneal, intratumoral, próximo al tumor, y similares o directamente en la lesión.

Como portadores farmacológicamente aceptables que se pueden usar para producir el fármaco concomitante de la presente invención, se pueden usar aquellos similares a los portadores farmacológicamente aceptables antes mencionados que se pueden usar para la composición farmacéutica de la presente invención.

La proporción de composición del compuesto de la presente invención al fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente según el sujeto de administración, la vía de administración, las enfermedades, y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención difiere según la forma de una preparación y usualmente es de aproximadamente 0,01 a 100% en peso, con preferencia de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, con mayor preferencia de

290

aproximadamente 0,5 a 20% en peso, en base a toda la preparación.

El contenido del fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención difiere según la forma de una preparación y usualmente es de aproximadamente 0,01 a 100% en peso, con preferencia de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, con mayor preferencia de aproximadamente 0,5 a 20% en peso, en base a toda la preparación.

El contenido de aditivos tales como portadores, y similares en el agente de combinación de la presente invención difiere según la forma de una preparación y, de modo usual, es de aproximadamente 1 a 99,99% en peso, con preferencia de aproximadamente 10 a 90% en peso, en base a toda la preparación.

En el caso de que el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se preparen por separado, respectivamente, se pueden adoptar los mismos contenidos.

Estas preparaciones se pueden producir por medio de un método conocido *per se* utilizado usualmente en un proceso de preparación.

Por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden preparar en una inyección acuosa junto con un agente de dispersión (por ejemplo, Tween 80 (fabricado por Atlas Powder, EE. UU.), HCO 60 (fabricado por Nikko Chemicals), polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina, y similares), un estabilizante (por ejemplo, ácido ascórbico, pirosulfito de sodio, y similares), un tensoactivo (por ejemplo, Polisorbato 80, macrogol, y similares), un solubilizante (por ejemplo, glicerina, etanol, y similares), un tampón (por ejemplo, ácido fosfórico y su sal de metal alcalino, ácido cítrico y su sal de metal alcalino, y similares), un agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, sorbitol, glucosa, y similares), un regulador del pH (por ejemplo, ácido

clorhídrico, hidróxido de sodio, y similares), un conservante (por ejemplo, parahidroxibenzoato de etilo, ácido benzoico, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, y similares), un agente de disolución (por ejemplo, glicerina concentrada, meglumina, y similares), un agente de solubilización (por ejemplo, propilenglicol, sacarosa, y similares), un agente suavizante (por ejemplo, glucosa, alcohol bencílico, y similares), y similares o se pueden disolver, suspender o emulsionar en un aceite vegetal tales como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, y similares o un agente de solubilización tales como propilenglicol y se preparan en una inyección oleosa, obteniendo así una inyección.

Para producir una preparación para administración oral, se pueden añadir un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, y similares), un agente desintegrante (por ejemplo, almidón, carbonato de calcio, y similares), un aglutinante (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, y similares), un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de magnesio, polietilenglicol 6000, y similares), y similares, por ejemplo, al compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, de acuerdo con un método conocido *per se* y la mezcla se puede moldear por compresión, luego, si se desea, el producto moldeado se puede revestir por medio de un método conocido *per se* a los fines de enmascarar el sabor, propiedad entérica o durabilidad, para obtener una preparación para administración oral. Como el agente de recubrimiento, se pueden usar, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol, Tween 80, Pluronic F68, acetato–ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato–succinato de hidroximetilcelulosa, Eudragit (copolímero de ácido metacrílico–ácido acrílico, fabricado por Rohm, Alemania),

pigmento (por ejemplo, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, etc.), y similares. La preparación para 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 se pueden preparar en un sólido oleoso o acuoso, supositorio semisólido o líquido de acuerdo con un método conocido *per se*. Como el sustrato oleoso por usar para la composición antes mencionada, se enumeran, por ejemplo, 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 poroto de soja, aceite de semillas de algodón, y similares), y otros. Además, como el sustrato acuoso, se enumeran, por ejemplo, polietilenglicoles, propilenglicol y como el sustrato en gel acuoso, se enumeran, por ejemplo, gomas naturales, derivados celulósicos, polímeros vinílicos, polímeros de ácido acrílico, y similares.

Como la preparación de liberación sostenida antes mencionada, se usan microcápsulas de liberación sostenida, y similares.

La microcápsula de liberación sostenida se puede producir por medio de un método conocido *per se* y, por ejemplo, una preparación de liberación sostenida tales como la mostrada en el siguiente punto [2] se forma preferentemente y se administra.

El compuesto de la presente invención con preferencia se moldea en una preparación de administración oral tales como una preparación sólida (por ejemplo, polvo, gránulo, comprimido, cápsula), y similares o se moldea en una preparación de administración rectal tal como un supositorio. En particular, se prefiere una preparación de administración oral.

El fármaco concomitante se puede preparar en la forma farmacológica antes mencionada según el tipo de fármaco.

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

**[1] Inyección y su preparación**

Se prefiere una inyección preparada por disolución del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en agua. Esta inyección puede contener un benzoato y/o salicilato.

La inyección se obtiene al disolver 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 antes citadas se pueden mencionar, por ejemplo, sales de metales alcalino tal como sodio, potasio y similares, sales metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio y similares, sales de amonio, sales de meglumina, sales con ácidos orgánicos tales como trometamol, y similares, etc.

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

En una inyección de la presente invención se pueden mezclar adecuadamente aditivos generalmente usados en una inyección, por ejemplo, un estabilizante (por ejemplo, ácido ascórbico, pirosulfito de

sodio y similares), un agente tensoactivo (por ejemplo, Polisorbato 80, macrogol y similares), un solubilizante (por ejemplo, glicerina, etanol y similares), un tampón (por ejemplo, ácido fosfórico y su sal de metal alcalino, ácido cítrico y su sal de metal alcalino, y similares), un agente isotonizante (por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio y similares), un agente dispersante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, dextrina), un regulador de pH (por ejemplo, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y similares), un conservador (por ejemplo, parahidroxibenzoato de etilo, ácido benzoico, y similares), un agente disolvente (por ejemplo, glicerina concentrada, meglumina y similares), un auxiliar de disolución (por ejemplo, propilenglicol, sacarosa y similares), un agente suavizante (por ejemplo, glucosa, alcohol bencílico y similares), y similares. Estos aditivos generalmente se mezclan en una proporción generalmente usada en una inyección.

Es ventajoso que el pH de una inyección se regule de pH 2 a 12, de preferencia de pH 2,5 a 8,0 mediante la adición de un regulador de pH.

Se obtiene una inyección al disolver el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y si se desea, un benzoato y/o un salicilato, y de ser necesario, los antes mencionados aditivos en agua. Estos se pueden disolver en cualquier medida, y se pueden disolver adecuadamente de la misma manera que en un método convencional para producir una inyección.

Una solución acuosa para inyección se puede calentar con ventaja, alternativamente se puede realizar, por ejemplo, esterilización por filtrado, esterilización por calentamiento a alta presión y similares de la misma manera que una inyección común, para proveer una inyección.

Puede ser ventajoso someter una solución acuosa para inyección a esterilización en caliente a alta presión a 100 a 121 °C

301

durante 5 a 30 min.

Además, también se puede producir una preparación con una propiedad antibacteriana de una solución para poder ser usada como preparación dividida y administrada múltiples veces.

**[2] Preparación de liberación sostenida o preparación de liberación inmediata, y forma de elaborarla**

Se prefiere una preparación de liberación sostenida que se obtiene, de ser deseable, al recubrir un núcleo que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante con un agente de película tal como una sustancia insoluble en agua, polímero que aumenta de tamaño y similares. Por ejemplo, se prefiere una preparación de liberación sostenida para administración oral de una administración de tipo una vez al día.

Como sustancia insoluble en agua usada en un agente formador de película se enumeran, por ejemplo, éteres de celulosa tal como etilcelulosa, butilcelulosa, y similares, ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, propionato de celulosa y similares, ésteres de polivinilo tales como acetato de polivinilo, butirato de polivinilo y similares, copolímeros de ácido acrílico/ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de etoxietilo/metacrilato de cinamoetilo/metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, copolímeros de ácido metacrílico alquilamida, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilatos, polimetacrilamidas, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido metacrílico), copolímero de metacrilato de glicidilo, particularmente, polímeros con base de ácido acrílico tales 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), Eudragit NE–30D (copolímero de metacrilato de metilo/acrilato de etilo), y similares, aceites hidrogenados tales como

3021

aceite de ricino hidrogenado (por ejemplo, Lubri wax (Freund Corporation) y similares), ceras tales como cera de carnauba, éster de ácidos grasos de glicerina, parafina y similares, ésteres grasos de poliglicerina, y similares.

Como polímero que aumenta de tamaño se prefieren polímeros con un grupo de disociación ácido y que muestren aumento de tamaño dependiente de pH, y los polímeros con un grupo disociante ácido, que manifiestan pequeño aumento de tamaño en las regiones ácidas tales como el estómago, y gran aumento de tamaño en regiones neutras tales como en el intestino delgado y el intestino grueso.

Como dicho polímero con grupo disociante ácido y que muestra aumento de tamaño dependiente de pH se enumeran copolímeros de ácido poliacrílico con enlaces cruzados tales como, por ejemplo, Carbomer 934P, 940, 941, 974P, 980, 1342 y similares, policarbófilo, policarbófilo de calcio (los últimos dos fabricados por BF Goodrich), Hiviswako 103, 104, 105, 304 (todos fabricados por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y similares.

El agente formador de película usado en una preparación de liberación sostenida también pueden contener una sustancia hidrofílica.

Como sustancia hidrofílica se puede mencionar, por ejemplo, polisacáridos que pueden contener un grupo sulfato tal como pululano, dextrina, alginato de metal alcalino y similares, polisacáridos con un grupo hidroxialquilo o grupo carboxialquilo tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polietilenglicol, y similares.

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), de

preferencia de aproximadamente 35 a aproximadamente 80% (p/p), además de preferencia de aproximadamente 40 a aproximadamente 75% (p/p), el contenido de un polímero que aumenta de tamaño es de aproximadamente 3 a aproximadamente 30% (p/p), de preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 15% (p/p). El agente formador de película también puede contener una sustancia hidrofílica, y en cuyo caso, el contenido de una sustancia hidrofílica en el agente formador de película es de aproximadamente 50% (p/p) o menos, de preferencia aproximadamente 5 a 40% (p/p), con mayor preferencia de aproximadamente 5 a 35% (p/p). Este % (p/p) indica % en peso basado en una composición de agente formador de película que se obtiene al eliminar el solvente (por ejemplo, agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, y similares) de una solución de agente formador de película.

La preparación de liberación sostenida se produce al preparar un núcleo que contiene un fármaco como los que se ejemplifican a continuación, luego se recubre el núcleo obtenido con una solución de agente formador de película preparada al disolver en calor una sustancia insoluble en agua, un polímero que aumenta de tamaño y similares, o al disolverlo o dispersarlo en un solvente.

**I. Preparación del núcleo que contiene el fármaco**

La forma del núcleo que contiene un fármaco que se recubre con un agente formador de película (en adelante, en ocasiones simplemente referido como núcleo) no tiene restricciones particulares, y de preferencia, el núcleo se forma como partículas tales como un gránulo o partícula fina.

Cuando el núcleo se compone de gránulos o partículas finas, el tamaño promedio de partículas es de preferencia de aproximadamente 150 a aproximadamente 2000 μm, con mayor preferencia, de aproximadamente 500 a aproximadamente 1400 μm.

304

La preparación del núcleo se puede realizar mediante un método de producción habitual. Por ejemplo, un excipiente, agente ligador, agente desintegrante, lubricante, estabilizante y similares adecuado, se mezcla con un fármaco, y la mezcla se somete a un método de granulación por extrusión húmeda, método de granulación de lecho fluido o similares, para preparar un núcleo.

El contenido de fármaco en un núcleo es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 95% (p/p), de preferencia de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 80% (p/p), con mayor preferencia de aproximadamente 30 a aproximadamente 70% (p/p).

Como excipiente contenido en el núcleo se pueden usar, por ejemplo, sacáridos tales como sacarosa, lactosa, manitol, glucosa y similares, almidón, celulosa cristalina, fosfato de calcio, almidón de maíz y similares. Entre ellos se prefieren celulosa cristalina, almidón de maíz.

Como agente ligador se usa, por ejemplo, alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, polivinil pirrolidone, Pluronic F68, goma arábiga, gelatina, almidón, y similares. Como agente desintegrante se usa, por ejemplo, carboximetilcelulosa cálcica (ECG505), croscarmelosa sódica (Ac–Di–Sol), polivinilpirrolidona reticulada (Crospovidona), hidroxipropilcelulosa inferior sustituida (L–HPC), y similares. Entre ellos se prefieren hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa inferior sustituida. Como lubricante e inhibidor de coagulación se usa, por ejemplo, talco, estearato de magnesio y sus sales inorgánicas, y como lubricante se usa polietilenglicol y similares. Como estabilizante se usan ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, y similares.

También se puede preparar un núcleo, además del antes mencionado, por ejemplo, con un método de granulación con rodillo en el cual un fármaco o una mezcla de un fármaco con un excipiente,

lubricante y similares se agrega por porciones en una partícula portadora inerte que es el centro del núcleo, mientras se rocía un ligador disuelto en un solvente adecuado, por ejemplo agua, alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol, etanol, y similares), y similares, un método de cobertura en bandeja, un método de cobertura de lecho fluido o a un método de granulación fundido. Como partícula portadora inerte se pueden usar, por ejemplo, los elaborados de sacarosa, lactosa, almidón, celulosa cristalina o ceras, y su tamaño promedio de partículas es de preferencia de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 1500 μm.

Para separar un fármaco contenido en un núcleo y un agente formador de película, la superficie del núcleo puede estar recubierta por un agente protector. Como agente protector se pueden usar, por ejemplo, las antes mencionadas sustancias hidrofílicas, sustancias insolubles en agua y similares. Como agente protector se usa de preferencia polietilenglicol, y polisacáridos con un grupo hidroxialquilo o grupo carboxialquilo, con mayor de preferencia, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. El agente protector puede contener, como estabilizante, ácidos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y similares, y lubricantes tales como talco y similares. Cuando se usa el agente protector, la cantidad de cubierta es de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% (p/p), de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% (p/p), con mayor preferencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 8% (p/p), en base al núcleo.

El agente protector se puede recubrir por un método de cubierta habitual, y específicamente, el agente protector se puede recubrir con cubierta rociada del núcleo, por ejemplo, por un método de cubierta de lecho fluido, método de cubierta en bandeja y similares.

306

**II. Cubierta del núcleo con un agente formador de película**

Un núcleo obtenido en la etapa antes mencionada I se recubre con una solución formadora de película obtenida al disolver por calor la sustancia insoluble en agua antes mencionada y el polímero que aumenta de tamaño dependiente de pH, y una sustancia hidrofílica, o al disolverlas o dispersarlas en un solvente, para dar una preparación de liberación sostenida.

Como método para recubrir un núcleo con una solución formadora de película se enumera, por ejemplo, un método para cubrir por rociado y similares.

La proporción de la composición de una sustancia insoluble en agua, un polímero que aumenta de tamaño o sustancia hidrofílica en una solución formadora de película se selecciona en forma adecuada para que el contenido de estos componentes en una película de recubrimiento son los contenidos antes mencionado, respectivamente.

La cantidad de cubierta de un agente formador de película es de aproximadamente 1 a aproximadamente 90% (p/p), de preferencia de aproximadamente 5 a aproximadamente 50% (p/p), con mayor preferencia de aproximadamente 5 a aproximadamente 35% (p/p), en base el núcleo (sin incluir la cantidad de cubierta del agente protector).

Como solvente en una solución de agente formador de película, se puede usar agua o un solvente orgánico solo o en una de sus mezclas. En el caso de usar una mezcla, la relación de mezclado de agua con un solvente orgánico (agua/solvente orgánico: en peso) puede variar en un rango de 1 a 100%, y de preferencia de 1 a aproximadamente 30%. El solvente orgánico no está particularmente restringido si disuelve una sustancia insoluble en agua, y se usan por ejemplo, alcoholes inferiores tales como alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol n–butílico y similares, alcanonas inferiores tales como acetona y similares, acetonitrilo, cloroformo,

307

cloruro de metileno y similares. Entre ellos se prefieren, alcoholes inferiores, y alcohol etílico, y el alcohol isopropílico es particularmente preferible. Se agregó agua y se usa de preferencia una mezcla con un solvente orgánico como solvente de un agente formador de película. En este caso, de ser necesario, también se puede agregar un ácido tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y similares en una solución formadora de película para estabilizar la solución del agente formador de película.

Una operación de recubrimiento de cobertura por rocío se puede efectuar por un método habitual de recubrimiento, y específicamente, se puede efectuar rociando un recubrimiento de una solución de agente formador de película sobre un núcleo mediante un método de recubrimiento en lecho fluido, un método de recubrimiento en bandeja y similares. En este caso, de ser necesario, también se puede agregar talco, óxido de titanio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido silícico anhidro liviano, y similares como lubricante, y éster de ácido graso de glicerina, aceite de ricino hidrogenado, citrato de trietilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico y similares como plastificante.

Después de cubrir con un agente formador de película, de ser necesario, se pueden mezclar un agente antiestático tal como talco y similares.

La preparación de liberación inmediata puede ser líquida (solución, suspensión, emulsión y similares) o sólida (partícula, píldora, comprimido y similares). Como preparación de liberación inmediata se usan agentes orales y agentes parenterales tales como inyección y similares, y se prefieren agentes orales.

La preparación de liberación inmediata, generalmente, también puede contener, además de un fármaco componente activo, portadores, aditivos y excipientes de uso convencional en el campo

de la preparación (en adelante, a veces abreviados como excipientes). El excipiente usado no está particularmente restringido siempre que sea un excipiente de uso común como excipiente de preparación. Por ejemplo, como excipiente para una preparación sólida oral se enumeran lactosa, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina (Avicel PH101, fabricado por Asahi Kasei Corporation, y similares), azúcar en polvo, azúcar granulado, manitol, ácido silícico anhidro liviano, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, L–cisteína y similares, y de preferencia, almidón de maíz y manitol y similares. Estos excipientes se pueden usar solos o en combinación con dos o más. El contenido del excipiente es, por ejemplo, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 99,4% en p/p, de preferencia de aproximadamente 20 a aproximadamente 98,5% en p/p, de mayor preferencia de aproximadamente 30 a aproximadamente 97% en p/p, en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

El contenido de un fármaco en la preparación de liberación inmediata se puede seleccionar adecuadamente en el rango de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 95% en p/p, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 60% en p/p en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, generalmente contiene, además de los componentes antes mencionados, también un agente integrador. Como dicho agente integrador se usa, por ejemplo, carboximetilcelulosa cálcica (ECG–505, fabricado por Gotoku Yakuhin), croscarmelosa sódica (por ejemplo, Actisol, fabricado por Asahi Kasei Corporation), crospovidona (por ejemplo, Kollidon CL, fabricado por BASF), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (fabricada por Shin–Etsu Chemical Co., Ltd.), carboximetilalmidón (fabricado por Matsutani Kagaku K.K.), carboximetilalmidón sódico

309

(Exprotab, fabricado por Kimura Sangyo), almidón parcialmente pregelatinizado (PCS, fabricado por Asahi Kasei Corporation), y similares, y se pueden usar por ejemplo, los que desintegran un gránulo al absorber agua en contacto con el agua, para causar aumento de tamaño, o formar un canal entre un ingrediente efectivo que constituye el núcleo y un excipiente. Estos agentes desintegrantes se pueden usar solos o en combinación de dos o más. La cantidad de agente desintegrante usado se selecciona en forma adecuada según el tipo y la cantidad que se mezcla de un fármaco usado, el diseño de una propiedad de liberación, y similares, y por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 30% en p/p, de preferencia de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% en p/p, en base a la cantidad total de la preparación de liberación inmediata.

Cuando la preparación de liberación inmediata es una preparación sólida oral, también puede contener, además de la composición antes mencionada, si se desea, un aditivo. Como dicho aditivo se usan, por ejemplo, un aglutinante (por ejemplo, sacarosa, gelatina, goma arábiga en polvo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, pululano, dextrina, y similares), un lubricante (por ejemplo, polietilenglicol, estearato de magnesio, talco, ácido silícico anhidro ligero (por ejemplo, Aerosil (Nippon Aerosil)), un tensoactivo (por ejemplo, tensoactivos aniónicos tales como alquilsulfato de sodio, y similares, tensoactivos no iónicos tales como éster de ácido graso de polioxietileno y éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, derivados de aceite de castor de polioxietileno, y similares), un colorante (por ejemplo, sustancia colorante de alquitrán, caramelo, óxido de hierro rojo, óxido de titanio, riboflavinas), de ser necesario, un agente estimulante del apetito (por ejemplo, agente edulcorante, agente saborizante y similares), un adsorbente, un conservante, un

agente humectante, un agente antiestático, y similares. Además, como estabilizante también se pueden agregar un ácido orgánico tal como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico y similares.

Como el aglutinante antes mencionado, de preferencia se usa hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol y polivinilpirrolidona y similares.

La preparación de liberación inmediata se puede preparar en base a una tecnología habitual para producir preparaciones, donde se mezclan los componentes antes mencionados, y de ser necesario, posterior amasado de la mezcla, y moldeo de ella. El mezclado antes mencionado se realiza por los métodos generalmente usados, por ejemplo, mezclado, amasado, y similares. Específicamente, cuando se forma una preparación de liberación inmediata, por ejemplo, en una partícula, se puede preparar, por el mismo medio que en el método antes mencionado para preparar un núcleo de una preparación de liberación sostenida, al mezclar los componentes con un granulador vertical, amasador universal (fabricado por Hata Tekkosho), granulador de lecho fluido FD–5S (fabricado por Powrex Corporación), y similares, y luego granular la mezcla mediante un método de granulación por expresión húmeda, método de lecho fluido y similares.

Una vez obtenidas, la preparación de liberación inmediata y la preparación de liberación sostenida se pueden preparar en productos o elaborar productos adecuados junto con los excipientes de la preparación y similares, por separado, por un método ordinario, luego se pueden administrar simultáneamente o se pueden administrar en combinación con cualquier intervalo de administración, o se pueden preparar en una preparación oral (por ejemplo, gránulo, partícula fina, comprimido, cápsula y similares) o fabricar en una preparación oral en forma adecuada junto con los excipientes de preparación y similares. También se puede permitir su preparación

como gránulos o partículas finas, y se rellena en la misma cápsula que se usa como preparación para la administración oral.

**[3] Agente desintegrante rápido sublingual, bucal o intraoral y su preparación**

Los agentes desintegrantes rápidos sublinguales, bucales o intraorales pueden ser una preparación sólida tal como un comprimido y similares, o puede ser un parche (película) para la membrana mucosa oral.

Como agente desintegrante rápido sublingual, bucal o intraoral se prefiere una preparación que contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente. Puede contener también agentes auxiliares tales como un lubricante, un agente isotonizante, un portador hidrofílico, un polímero dispersable en agua, un estabilizante y similares. Además, para la fácil absorción y mayor biodisponibilidad, también puede contener, β–ciclodextrina o derivados de β–ciclodextrina (por ejemplo, hidroxipropil–β–ciclodextrina y similares) y otros.

Como el excipiente antes mencionado se enumeran lactosa, sacarosa, D–manitol, almidón, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro liviano, y similares. Como lubricante se prefiere estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, y similares, y particularmente, se prefiere estearato de magnesio y sílice coloidal. Como agente isotonizante, se enumeran cloruro de sodio, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, glicerina, urea y similares, y particularmente, se prefiere manitol. Como portador hidrofílico se enumeran portadores hidrofílicos que aumentan de tamaño tales como celulosa cristalina, etilcelulosa, polivinilpirrolidona reticulable, ácido silícico anhidro liviano, ácido silícico, fosfato dicálcico, carbonato de calcio y similares, y particularmente, se prefiere celulosa cristalina (por ejemplo, celulosa microcristalina y similares). Como polímero dispersable en agua se

enumeran gomas (por ejemplo, goma tragacanto, goma acacia, goma ciamoposis), alginatos (por ejemplo, alginato de sodio), derivados de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), gelatina, almidón hidrosoluble, ácidos poliacrílicos (por ejemplo, carbómero), ácido polimetacílico, alcohol polivinílico, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, policarbofilo, ascorbato, palmitatos y similares, y se prefiere hidroxipropilmetilcelulosa, ácido poliacrílico, alginato, gelatina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y similares. Particularmente, se prefiere hidroxipropilmetilcelulosa. Como estabilizante se enumeran cisteína, tiosorbitol, ácido tartárico, ácido cítrico, carbonato de sodio, ácido ascórbico, glicina, sulfito de sodio y similares, y particularmente, se prefieren ácido cítrico y ácido ascórbico.

El agente de rápida desintegración sublingual, bucal o intraoral se puede producir al mezclar el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante y un excipiente por un método conocido *per se*. Además, si se desea, se pueden mezclar agentes auxiliares tales como un lubricante, agente isotonizante, portador hidrofílico, polímero dispersable en agua, estabilizante, agente colorante, agente endulzante, conservante y similares. El agente de rápida desintegración sublingual, bucal o intraoral se obtiene al mezclar los antes mencionados componentes simultáneamente o con un intervalo, y luego someter la mezcla a moldeado para formar los comprimidos con presión. Para obtener la dureza adecuada, también se puede permitir humedecer los materiales mediante un solvente tal como agua, alcohol y similares si se desea antes y después del proceso de preparación del comprimido, y después del moldeado se secan los materiales y se obtiene el producto.

En el caso de moldeado en un parche para membrana mucosa (película), el compuesto de la presente invención o el fármaco

313

concomitante y el antes mencionado polímero dispersable en agua (de preferencia, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), excipiente y similares se disuelven en un solvente tal como agua y similares, y la solución obtenida se moldea para obtener una película. Además, también se pueden agregar aditivos tales como un plastificante, estabilizante, antioxidante, conservante, agente colorante, tampón, agente edulcorante y similares. Para impartir adecuada elasticidad a la película pueden contener glicoles tales como polietilenglicol, propilenglicol y similares, o para aumentar la adhesión de la película a un revestimiento de membrana mucosa intraoral, un polímero bioadhesivo (por ejemplo, policarbofilo, carbopol). En el moldeado se vuelca una solución sobre la superficie no adhesiva, se esparce con espesor uniforme (de preferencia, aproximadamente 10 a 1000 micrones) con una herramienta de aplicación tal como una espátula y similares; luego se seca la solución para formar una película. Puede ser ventajoso que la película así formada se seque a temperatura ambiente o con calor, y se corte la superficie deseada.

Como agente de desintegración rápida intraoral preferible, se enumeran agentes de dosificación de dispersión rápida sólida compuestos por un cuerpo reticulado que comprende el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante, y un portador soluble en agua o difusible en agua que es inerte respecto del compuesto de la presente invención o fármaco concomitante. Este cuerpo reticulado se obtiene al sublimar un solvente a partir de la composición sólida constituida por una solución preparada al disolver el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en un solvente adecuado.

Es preferible que la composición de un agente desintegrante rápido 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 animales o proteínas vegetales tales como gelatinas, dextrinas, proteína de semillas de soya, de semillas de trigo y de semillas de psillium y similares; sustancias gomosas tales como goma arábiga, goma guar, agar, goma xantán y similares; polisacáridos; ácidos algínicos; carboximetilcelulosas; carrageninas; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona y similares; sustancias derivadas de un complejo de gelatina–goma arábiga, y similares. Además, contiene sacáridos tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa, trehalosa y similares; sacáridos cíclicos tales como ciclodextrina y similares; sales inorgánicas tales como fosfato de sodio, cloruro de sodio y silicato de aluminio y similares; aminoácidos con 2 a 12 átomos de carbono tales como glicina, L–alanina, ácido L–aspártico, ácido L–glutámico, L–hidroxiprolina, L–isoleucina, L–leucina, L–fenilalanina y similares.

Uno o más de los agentes formadores de matriz se pueden introducir en una solución o suspensión antes de la solidificación. Dicho agente formador de matriz puede estar presente además de un agente tensoactivo, o puede estar presente cuando se excluye un agente tensoactivo. Los agentes formadores de matriz contribuyen a mantener el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en la solución o suspensión en condición difusa, además de la formación de la matriz.

La composición puede contener componentes secundarios tales como un conservador, antioxidante, agente tensoactivo, agente espesante, agente colorante, agente controlador del pH, agente saborizante, agente edulcorante, agente enmascarador del sabor del alimento y similares. Como agente colorante adecuado, se enumeran óxidos de hierro negro y amarillo y colorantes FD & C tales como FD & C Blue 2, FD & C Red 40 y similares fabricado por Ellis y Everard.

Los ejemplos de agente saborizante adecuado incluyen sabor menta, frambuesa, orozuz, naranja, limón, toronja, caramelo, vainilla, cereza, uva y sus combinaciones. Los ejemplos de agente controlador de pH adecuado incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico y ácido maleico. Los ejemplos de adecuado agente edulcorante incluyen aspartame, acesulfame K y taumatina y similares. Los ejemplos de adecuados agentes enmascaradores del sabor del alimento incluyen bicarbonato de sodio, resina de intercambio iónico, compuestos de inclusión de ciclodextrina, sustancias adsorbentes y apomorfina microcapsulada.

La preparación contiene el compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante en una cantidad en general de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, de preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso, y se prefieren las preparaciones (tales como los antes mencionados agente sublingual, bucal y similares) que puede disolver 90% o más del compuesto de la presente invención o el fármaco concomitante (en agua) dentro del margen temporal de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 min, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 min, con mayor preferencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 min, y preparaciones desintegrantes rápidas intraorales que se desintegran dentro del rango de 1 a 60 s, de preferencia de 1 a 30 s, con mayor preferencia de 1 a 10 s, después de colocado en una cavidad oral.

El contenido del excipiente antes mencionado en toda la preparación es de aproximadamente 10 a aproximadamente 99% en peso, de preferencia de aproximadamente 30 a aproximadamente 90% en peso. El contenido de β–ciclodextrina o derivado de β–ciclodextrina en la totalidad de la preparación es de 0 a aproximadamente 30% en peso. El contenido del lubricante en toda la preparación es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10%

316

en peso, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso. El contenido del agente isotonizante en toda la preparación es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 90% en peso, de preferencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70% en peso. El contenido del portador hidrofílico en toda la preparación es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso, de preferencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30% en peso. El contenido del polímero dispersable en agua en toda la preparación es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso, de preferencia, de aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en peso. El contenido del estabilizador en toda la preparación es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% en peso, de preferencia, de aproximadamente 1 a 5% en peso. La preparación antes mencionada también puede contener aditivos tales como un agente colorante, agente endulzante, conservante y similares, de ser necesario.

La dosificación de un agente de combinación de la presente invención difiere según el tipo de compuesto de la presente invención, la edad, el peso corporal, su condición, su forma farmacológica, método de administración, periodo de administración y similares, 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, con una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg/kg/día, de preferencia aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg/día, con mayor preferencia aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, en particular 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 o varias veces divididas por día. Obviamente, dado que la dosis

antes descrita varía según diversas condiciones, cantidades menores que la dosificación antes mencionada a veces pueden ser suficientes, además, en ocasiones se requieren cantidades superiores administradas.

La cantidad del fármaco concomitante se puede fijar en cualquier valor a menos que haya problemas con los efectos secundarios. La dosis diaria en términos del fármaco concomitante difiere según la severidad de los síntomas, edad, sexo, peso corporal, diferencia de sensibilidad del sujeto, periodo de administración, intervalo, y naturaleza, farmacia, tipo de preparación farmacéutica, tipo de ingrediente efectivo, y similares, y sin restricciones particulares, y la cantidad del fármaco, en el caso de administración oral es por ejemplo, en general de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, de preferencia de aproximadamente 0,01 a 500 mg, con mayor preferencia de aproximadamente 0,1 a 100 mg, por 1 kg de mamífero y generalmente se administra de una 4 veces de dosis divididas por día.

En la administración de un agente de combinación de la presente invención, el compuesto de la presente invención se puede administrar tras la primera administración del fármaco concomitante o viceversa, aunque se pueden administrar simultáneamente. Cuando se administran con intervalos, el intervalo difiere según el ingrediente efectivo que se administra, la forma del fármaco y el método de administración, y por ejemplo, cuando el fármaco concomitante se administra primero, se ejemplifica un método en el cual el compuesto de la presente invención se administra dentro de un rango de tiempo de 1 min a 3 días, de preferencia de 10 min a 1 día, con mayor preferencia de 15 min a 1 h después de la administración del fármaco concomitante. Cuando el compuesto de la presente invención se administra primero, se ejemplifica un método en el cual el fármaco concomitante se administra dentro del rango de

tiempo de 1 min a 1 día, de preferencia de 10 min a 6 h, con mayor preferencia de 15 min a 1 h después de la administración del compuesto de la presente invención.

En un método de administración de preferencia, por ejemplo, el fármaco concomitante formado 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 min después, el compuesto de la presente invención que se ha formado en una preparación de administración oral se administra por vía oral en una dosis diaria de aproximadamente 0,005 a 100 mg/kg.

Por otra parte, la composición farmacéutica o el fármaco concomitante de la presente invención se pueden usar concurrentemente con una terapéutica no farmacológica, tales como (1) cirugía, (2) quimioterapia hipertensiva con angiotensina II etc., (3) terapia génica, (4) termoterapia, (5) crioterapia, (6) cauterización con láser, (7) radioterapia, y similares.

Por ejemplo, el uso de la composición farmacéutica de la presente invención o el fármaco concomitante de la presente invención antes o después de la operación y similares, o antes o después de un tratamiento con una combinación de dos o tres de sus tipos provee efectos de prevención de expresión de resistencia, extensión de la supervivencia libre de enfermedad, supresión de metástasis o recurrencia de cáncer, apotanasia y similares.

Además, un tratamiento con la composición farmacéutica de la presente invención o el fármaco concomitante de la presente invención también se puede combinar con una terapia de apoyo [(i) administración de antibióticos (por ejemplo, β–lactama tal como pansporina y similares, macrólidos tales como claritromicina y similares, etc.) para diversas infecciones asociadas, (ii) administración de infusión de altas calorías, preparaciones de aminoácidos, preparaciones generales de vitaminas para mejorar la

desnutrición, (iii) administración de morfina para el alivio de dolor, (iv) administración de agentes farmacéuticos para reducir los efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, leucopenia, trombocitopenia, baja concentración de hemoglobina, caída de cabello, hepatopatías, renopatía, DIC, fiebre y similares y (v) administración de agentes farmacéuticos para suprimir la resistencia del cáncer a múltiples fármacos, etc.

Los ejemplos específicos de un agente farmacéutico para este objeto, por ejemplo, "antiemético", incluyen mejoradores de la motilidad gástrica tales como antagonistas de 5–$HT_3$ (por ejemplo, ondansetrona, clorhidrato de tropisetrona, azasetrona, ramosetrona, granisetrona, mesilato de dolasetrona, palonosetrona, y similares); antagonistas del receptor NK1 (por ejemplo, sendide, CP–99994, CP–100263, CP–122721–1, CP–96345, FK224, RPR100893, NKP608, aprepitant (EMEND (marca registrada)), y similares; antagonistas de 5–$HT_4$ (por ejemplo, domperidona, mosapride, metoclopramida y similares), y otros; reguladores de la motilidad del tracto gastrointestinal tales como trimebutina, y similares; agentes farmacéuticos de fenotiazina tales como maleato de procloroperazina, prometazina, tietilperazina, y similares; tranquilizantes tales como haloperidol, fenolftalinato de cloropromazina, diazepam, droperidol, y similares; esteroides tales como dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona, y similares; así como ácido de dimetilhidrina, difenhidramina, hioscina, bromhidrato de hioscina, tetrabenazina, y similares.

De preferencia, la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención se administra por vía oral (incluso preparaciones de liberación sostenida), intravenosa (incluso bolos, infusiones y clatratos), subcutánea e intramuscular (incluso bolos, infusiones y preparaciones de liberación sostenida), transdérmica, intratumoral o

proximal antes o después del tratamiento antes descrito.

Como periodo para administrar la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de una cirugía, etc., por ejemplo, se puede administrar 1 vez aproximadamente 30 min a 24 h antes de la cirugía, etc., o en 1 a 3 ciclos aproximadamente 3 meses a 6 meses antes de la cirugía, etc. De esta manera, se puede realizar la cirugía, etc. con facilidad, dado, por ejemplo, que se puede reducir un tejido canceroso al administrar la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención antes de la cirugía, y similares.

Como periodo para administrar la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención después de la cirugía, y similares, por ejemplo, se puede administrar repetidas veces durante unas pocos semanas a 3 meses, aproximadamente 30 min a 24 h después de la cirugía, y similares. De esta manera, tiene efecto sobre la cirugía, etc. que aumenta por la administración de la composición farmacéutica de la presente invención o el agente de combinación de la presente invención tras la cirugía, y similares.

**Ejemplos**

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a Ejemplos de referencia, Ejemplos, Ejemplos de preparación y Ejemplos experimentales, que no deben ser interpretados como limitativos.

La elución en cromatografía en columna en los Ejemplos de referencia y los Ejemplos se realizó bajo observación por TLC (cromatografía en capa fina). En la observación en TLC, se usó placa de Kieselgel $60F_{254}$ (Merck) como una placa de TLC, el solvente usado como un solvente de elución en la cromatografía en columna se empleó como un solvente de desarrollo y el medio de detección

321

utilizado era un detector UV. Como gel de sílice para columna, se usó Kieselgel $60F_{254}$ (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 protónica con tetrametilsilano como el estándar interno, usando VARIAN Gemini–200 (espectrómetro de 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 usando un aparato de reacción de microondas se realizó utilizando Emris Optimizer fabricado por Biotage. El espectro de absorción infrarrojo (IR) se midió usando Paragon 1000 fabricado por PerkinElmer. El punto de fusión se midió usando un aparato de medición del punto de fusión de tipo MPA100, Optimelt, fabricado por Stanford Research System.

Las abreviaturas usadas en los Ejemplos de referencia y los Ejemplos significan lo siguiente.

s : singulete

br : amplio

brs: singulete amplio

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

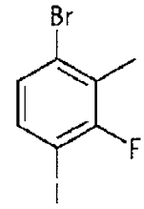
DMSO: dimetilsulfóxido

DMF : N,N–dimetilformamida

322

**Ejemplo de referencia 1**

**1–bromo–3–fluoro–4–yodo–2–metilbenceno**

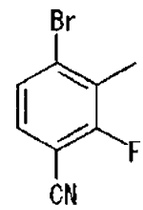



Una solución de diisopropilamina (6,06 mL) en THF (100 mL) se enfrió hasta –78 °C, n–butil–litio–hexano (24,9 mL, 1,6 mol/L) se añadió gota a gota y, después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Posteriormente, una solución de 4–bromo–2–fluoro–1–yodobenceno (10,0 g) en THF (50 mL) se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 1 h. Se agregó yoduro de metilo (2,90 mL) gota a gota a –78 °C y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 2 h y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento: 10,5 g, rendimiento: 100%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 2,37 (3H, d, J = 2,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,5, 1,1 Hz), 7,39–7,46 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 2**

**4–bromo–2–fluoro–3–metilbenzonitrilo**




A una solución de 1–bromo–3–fluoro–4–yodo–2–metilbenceno (2,00 g) en DMF (15 mL) se añadieron cianuro de cinc (336 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (367 mg) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón a 100 °C durante 5,5 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre

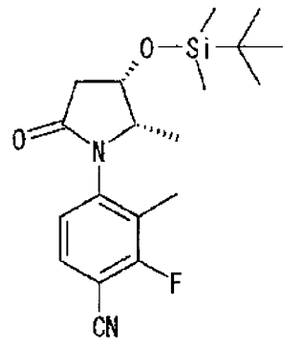
323

sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 1,21 g, 89%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 2,39 (3H, d, J = 2,6 Hz), 7,29–7,36 (1H, m), 7,44–7,50 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 3**

**4–[(2S,3S)–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–fluoro–3–metilbenzonitrilo**

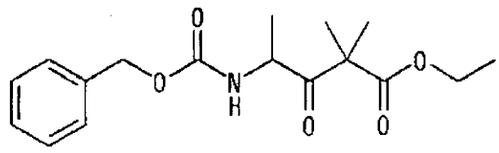



A una solución de 4–bromo–2–fluoro–3–metilbenzonitrilo (1,10 g), (4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–metilpirrolidin–2–ona (1,18 g), carbonato de cesio (2,51 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (235 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (297 mg) en dioxano (30 mL) se agitó bajo una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

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,11 (6H, d, J = 7,2 Hz), 0,91 (9H, s), 1,04 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,19 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,50 (1H, dd, J = 16,8, 2,4 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 16,8, 5,4 Hz), 4,09–4,22 (1H, m), 4,44–4,50 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45–7,53 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 4**

**4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2–dimetil–3–oxopentanoato de etilo**

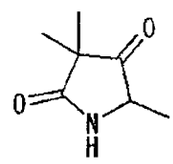


Una solución de (4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–3–oxopentanoato de etilo (13,8 g) sintetizada de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Letters, vol. 41, páginas 3979–3982, 2000, yoduro de metilo (8,79 mL) y carbonato de potasio (13,01 g) en acetona (200 mL) se agitó a reflujo durante la noche.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

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,31 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,41 (3H, s), 1,43 (3H, s), 4,06–4,22 (2H, m), 4,74 (1H, dd, J = 8,5, 7,2 Hz), 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–trimetilpirrolidin–2,4–diona**



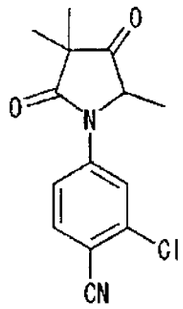
A una solución de 4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2–dimetil–3–oxopentanoato de etilo (10,5 g) en metanol (150 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 5,0 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión

reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 4,00 g, 87%).

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

**Ejemplo de referencia 6**

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

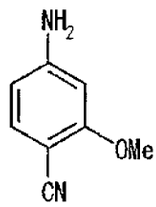



Usando 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (199 mg), 3,3,5–trimetilpirrolidin–2,4–diona (100 mg), carbonato de cesio (346 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (65 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (82 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del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

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

**Ejemplo de referencia 7**

**4–amino–2–metoxibenzonitrilo**




Se suspendieron 2–metoxi–4–nitrobenzonitrilo (5,0 g) y hierro en polvo (7,84 g) en etanol (150 mL) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (35 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, neutralizó

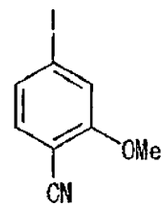
326

con carbonato hidrogenado de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón rojizo (rendimiento: 3,05 g, 73%).

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

**Ejemplo de referencia 8**

**4–yodo–2–metoxibenzonitrilo**

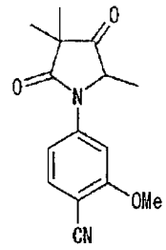



A una suspensión de yoduro de cobre (4,63 g) en acetonitrilo (50 mL) se añadió nitrito de ter–butilo (3,61 mL) a temperatura ambiente, se agregó una solución de 4–amino–2–metoxibenzonitrilo (3,00 g) en acetonitrilo (30 mL) gota a gota a 65 °C y, después de completar la adición gota a gota, la mezcla luego se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y el sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento: 2,56 g, 49%).

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

**Ejemplo de referencia 9**

**2–metoxi–4–(3,3,5–trimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)benzonitrilo**

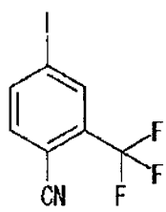



Usando 4–yodo–2–metoxibenzonitrilo (835 mg), 3,3,5–trimetilpirrolidin–2,4–diona (350 mg), carbonato de cesio (1,21 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (227 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (287 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del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

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

**Ejemplo de referencia 10**

**4–yodo–2–(trifluorometil)benzonitrilo**



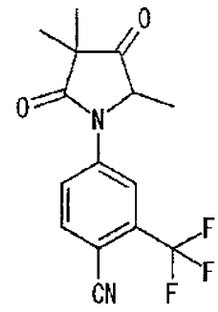

Usando yoduro de cobre (6,14 g), nitrito de ter–butilo (4,79 mL) y 4–amino–2–(trifluorometil)benzonitrilo (5,00 g) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 8, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento: 4,40 g, 55%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8,1, 1,1 Hz), 8,14 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 11**

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

328

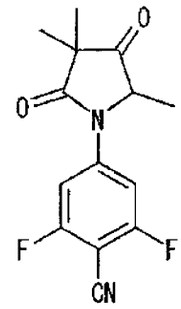


Usando 4–yodo–2–(trifluorometil)benzonitrilo (957 mg), 3,3,5–trimetilpirrolidin–2,4–diona (350 mg), carbonato de cesio (1,21 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (227 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (287 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto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

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

**Ejemplo de referencia 12**

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



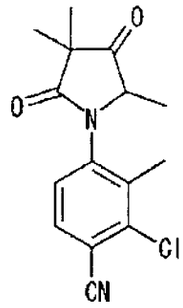
Usando 4–bromo–2,6–difluorobenzonitrilo (502 mg), 3,3,5–trimetilpirrolidin–2,4–diona (250 mg), carbonato de cesio (866 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (162 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (205 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 305 mg, 62%).

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

**Ejemplo de referencia 13**

329

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

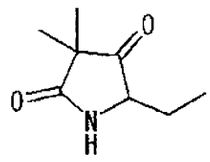


Usando 2–cloro–4–yodo–3–metilbenzonitrilo (894 mg) sintetizado de 4–amino–2–cloro–3–metilbenzonitrilo en el mismo método que en el Ejemplo de referencia 8, 3,3,5–trimetilpirrolidin–2,4–diona (350 mg), carbonato de cesio (1,21 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (227 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (287 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 46 mg, 6%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, d, J = 6,8 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 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,3 Hz).

**Ejemplo de referencia 14**

**5–etil–3,3–dimetilpirrolidin–2,4–diona**



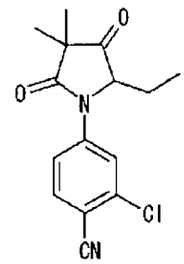
Usando 4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–3–oxohexanoato de etilo y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 4 y Ejemplo de referencia 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

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

**Ejemplo de referencia 15**

330

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

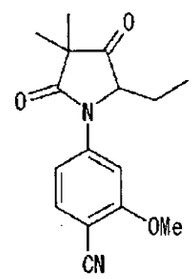


Usando 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (219 mg), 5–etil–3,3–dimetilpirrolidin–2,4–diona (120 mg), carbonato de cesio (378 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (71 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (89 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 147 mg, 65%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,76 (3H, t, J = 7,5 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 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,1 Hz).

**Ejemplo de referencia 16**

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



Usando 4–yodo–2–metoxibenzonitrilo (459 mg), 5–etil–3,3–dimetilpirrolidin–2,4–diona (250 mg), carbonato de cesio (787 mg), tris(dibencilidenacetona)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, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 300 mg, 65%).

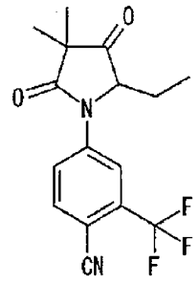
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,78 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,34 (3H, s), 1,36

331

(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 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**

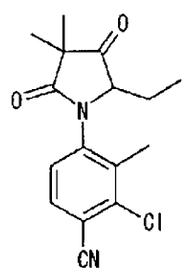


Usando 4–yodo–2–(trifluorometil)benzonitrilo (526 mg), 5–etil–3,3–dimetilpirrolidin–2,4–diona (250 mg), carbonato de cesio (787 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (148 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (186 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento: 298 mg, 57%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,77 (3H, t, J = 7,4 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 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,4, 1,9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 1,9 Hz).

**Ejemplo de referencia 18**

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



Una solución de 2–cloro–4–yodo–3–metilbenzonitrilo (983 mg), 5–etil–3,3–dimetilpirrolidin–2,4–diona (550 mg), carbonato de cesio (1,73 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (325 mg) y 4,5–

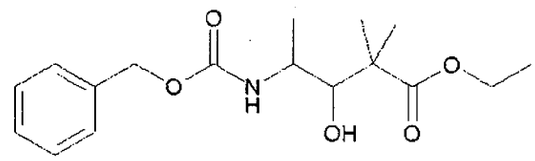
332

bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (615 mg) en dioxano se hizo reaccionar en un reactor de microondas a 120 °C durante 5 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se recristalizó en THF/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 294 mg, 27%).

$^1$H–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 Hz).

**Ejemplo de referencia 19**

**4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2–dimetil–3–hidroxipentanoato de etilo**



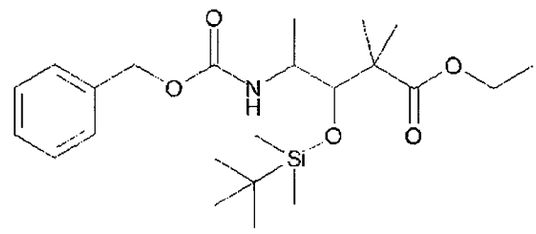
A una solución de 4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2–dimetil–3–oxopentanoato de etilo (5,76 g) en metanol (100 mL) se añadió borhidruro de sodio (940 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a 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 en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 4,26 g, 74%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, d, J = 6,8 Hz), 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).

333

**Ejemplo de referencia 20**

**4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2–dimetil–3–(ter–butildimetilsililoxi)pentanoato de etilo**

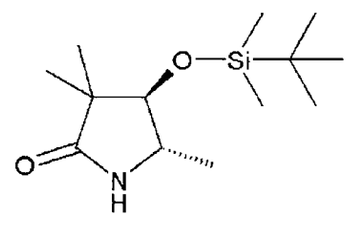


A una solución de 4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2–dimetil–3–hidroxipentanoato de etilo (5,7 g) y 2,6–lutidina (2,27 mL) en THF (80 mL) se añadió bajo enfriamiento con hielo trifluorometansulfonato de ter–butildimetilsililo (3,44 mL) y, después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/1→2/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 5,42 g, 70%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) 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–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona**



334

A una solución de 4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2–dimetil–3–(ter–butildimetilsililoxi)pentanoato de etilo (2,73 g) en metanol (13 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 170 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo una atmósfera de hidrógeno y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en etanol (20 mL). Se añadió una solución al 20% (4 mL) de etóxido de sodio–etanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó 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–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona (rendimiento: 380 mg, 24%), cada una como un aceite.

(4RS,5SR)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona

$^1$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 Hz), 3,31–3,44 (1H, m), 3,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,17–5,42 (1H, m).

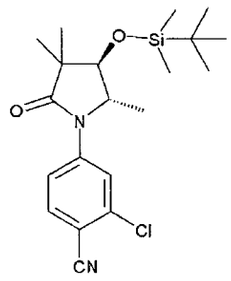
(4RS,5RS)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona

$^1$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 Hz), 3,69–3,82 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,04–6,48 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 22**

rac–2–cloro–4–[(4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo

335

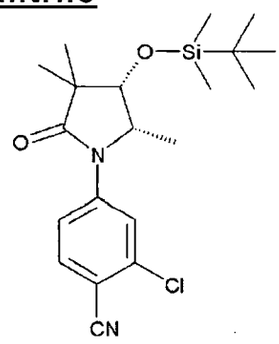


Usando (4RS,5SR)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona (105,9 mg), 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (89 mg), carbonato de cesio (200 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (20 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (25 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 121 mg, 75%).

$^1$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 Hz), 3,72 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,90 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,59–7,71 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 23**

**rac–2–cloro–4–[(4R,5R)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**



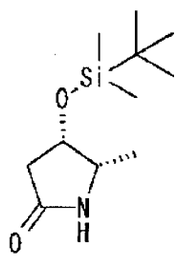
Usando (4RS,5RS)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona (380 mg), 4–bromo—2–clorobenzonitrilo (320 mg), carbonato de cesio (722 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (68 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (85 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 400 mg, 69%).

336

$^1$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 Hz), 4,18 (1H, d, J = 7,4 Hz), 4,25–4,37 (1H, m), 7,55–7,68 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 1,9 Hz).

**Ejemplo de referencia 24**

**(4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–metilpirrolidin–2–ona**

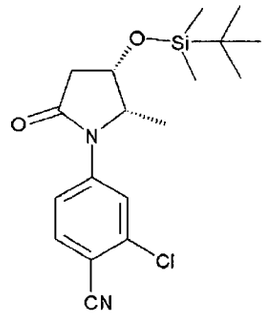


Una solución de (4S,5S)–4–hidroxi–5–metilpirrolidin–2–ona (3,0 g) en THF (50 mL) se enfrió hasta 0 °C, se añadieron 2,6–lutidina (4,55 mL) y trifluorometansulfonato de ter–butildimetilsililo (6,6 mL) y, después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante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

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) 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–(ter–butildimetilsililoxi)–5–metil–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**



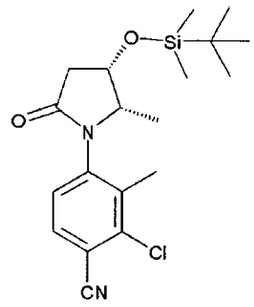
337

Usando (4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–metilpirrolidin–2–ona (1,06 g), 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (1,0 g), carbonato de cesio (2,25 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (210 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (399 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 1,2 g, 71%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) 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–(ter–butildimetilsililoxi)–5–metil–2–oxopirrolidin–1–il]–3–metilbenzonitrilo**




Usando (4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–metilpirrolidin–2–ona (495 mg), 4–bromo–2–cloro–3–metilbenzonitrilo (500 mg), carbonato de cesio (1,05 g), tris(dibencilidenacetona)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, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 505 mg, 74%).

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

**Ejemplo de referencia 27**

**4–[(ter–butoxicarbonil)amino]–2,4,5–trideoxi–2,2–difluoro–L–**

338

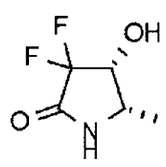
**treo–pentonato de etilo**

Se disolvieron [(1S)–1–metil–2–oxoetil]carbamato de ter–butilo (7,21 g) y bromodifluoroacetato de etilo (25,1 g) en THF (65 mL) y la solución se añadió gota a gota a una suspensión de cinc en polvo (25,1 g) en THF (14 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se calentó a reflujo durante 30 min y se enfrió hasta 0 °C. Una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 mol/L (200 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica extraída se lavó con agua (100 mL) y salmuera saturada (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/10→3/10) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento: 5,45 g, 44%).

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

**Ejemplo de referencia 28**

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




Se disolvió 4–[(ter–butoxicarbonil)amino]–2,4,5–trideoxi–2,2–difluoro–L–treo–pentonato de etilo (5,45 g) 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 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron THF (200 mL) y

3539

diisopropiletilamina (9,9 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se agregó agua (50 mL) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL×5) y acetato de etilo/THF = 2/1 (100 mL×3). El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento: 1,55 g, 46%).

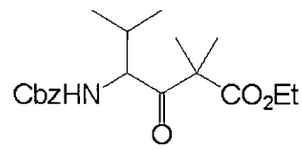
$^1$H–RMN ($CD_3SOCD_3$) δ: 1,07 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,56–3,85 (1H, m), 4,10–4,40 (1H, m), 6,12 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,86 (1H, brs).

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

Punto de fusión: 139–142 °C.

**Ejemplo de referencia 29**

**4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2,5–trimetil–3–oxohexanoato de etilo**




A una solución de N–[(benciloxi)carbonil]–L–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 la noche (solución 1). A una solución de diisopropilamina (30,2 g) en THF seco (330 mL) se añadió gota a gota una solución 1,6 mol/L de n–butil–litio–hexano (186,5 mL) bajo una atmósfera de argón a –78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min y una solución de acetato de etilo (29,2 mL) en THF seco (100 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a –78 °C durante 30 min y se añadió la solución 1 gota a gota y, después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Se agregó ácido acético (25 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera

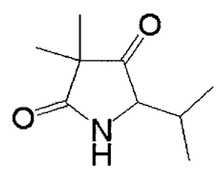
340

saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a 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 4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–5–metil–3–oxohexanoato de etilo en forma de 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 calentó a reflujo durante la noche. Después de llegar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a 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 en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 7,35 g, 56%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,78 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,96 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,1 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 Hz), 5,07–5,23 (3H, m), 7,30–7,39 (5H, m).

**Ejemplo de referencia 30**

**5–isopropil–3,3–dimetilpirrolidin–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 le añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 3,0 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para dar el

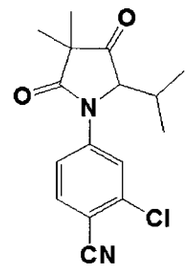
342

compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 2,64 g, 76%).

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

**Ejemplo de referencia 31**

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



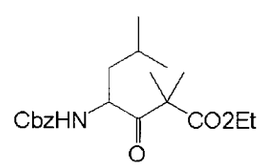

Usando 5–isopropil–3,3–dimetilpirrolidin–2,4–diona (400 mg), 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (614 mg), carbonato de cesio (1,16 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (216 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (410 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto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

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

Punto de fusión: 116–117 °C.

**Ejemplo de referencia 32**

**4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2,6–trimetil–3–oxoheptanoato de etilo**




Usando N–[(benciloxi)carbonil]–L–leucina y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 29, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

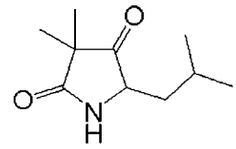
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,91 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,96 (3H, d, J =

342

6,6 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,2 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 Hz), 5,01–5,19 (3H, m), 7,28–7,42 (5H, m).

**Ejemplo de referencia 33**

**5–isobutil–3,3–dimetilpirrolidin–2,4–diona**

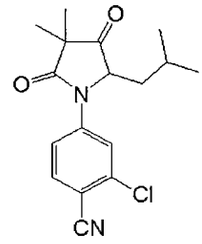


Usando 4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2,6–trimetil–3–oxoheptanoato de etilo (5,0 g) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 30, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 2,21 g, 87%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,97 (6H, t, J = 6,2 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 Hz), 6,31 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 34**

**2–cloro–4–(5–isobutil–3,3–dimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)benzonitrilo**



Usando 5–isobutil–3,3–dimetilpirrolidin–2,4–diona (500 mg), 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (709 mg), carbonato de cesio (1,33 g), tris(dibencilidenacetona)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, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 744 mg, 86%).

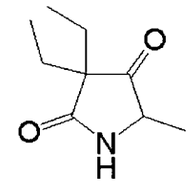
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,85 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,96 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,33 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,58–1,91 (3H, m), 4,54–4,60 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (1H,

343

d, J = 2,1 Hz).

**Ejemplo de referencia 35**

**3,3–dietil–5–metilpirrolidin–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 calentó a reflujo durante la noche. Después de llegar a temperatura ambiente, se añadieron carbonato de potasio (2,83 g) y yodoetano (2,45 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 día. Después de llegar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano–acetato de etilo = 20:1→3:2) para dar 4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2–dietil–3–oxopentanoato de etilo en forma de 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 paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 1,0 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 920 mg, 99%).

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

**Ejemplo de referencia 36**

**2–cloro–4–(3,3–dietil–5–metil–2,4–dioxopirrolidin–1–**

**il)benzonitrilo**

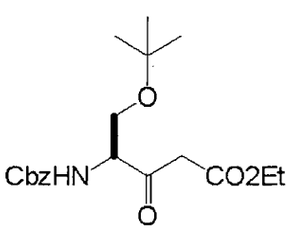
Usando 3,3–dietil–5–metilpirrolidin–2,4–diona (150 mg), 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (230 mg), carbonato de cesio (433 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (40,6 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (76,9 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 101 mg, 37%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,81–0,92 (6H, m), 1,40 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,77–1,93 (4H, m), 4,42 (1H, q, J = 6,9 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,1 Hz).

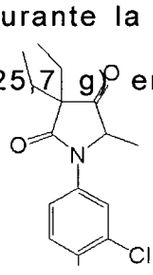
Punto de fusión: 93,5–94,5 °C.

**Ejemplo de referencia 37**

**(4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–5–ter–butoxi–3–oxopentanoato de etilo**




A una solución de N–[(benciloxi)carbonil]–O–(ter–butil)–L–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 la noche (solución 1). A una solución de diisopropilamina (25,7 g)




en THF seco (330 mL) se

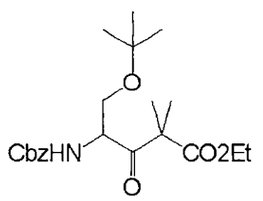
345

añadió gota a gota a una solución 1,6 mol/L de n–butil–litio–hexano (158,7 mL) bajo una atmósfera de argón a –78 °C. La mezcla se agitó a –78 °C durante 30 min y se añadió una solución de acetato de etilo (24,8 mL) en THF seco (100 mL) gota a gota. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 30 min y la solución 1 se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h y se agregó ácido acético (25 mL) a la mezcla de reacción. Después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a 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 en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 19,2 g, 62%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,14 (9H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,48–3,63 (3H, m), 3,85 (1H, dd, J = 9,3, 3,4 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,48–4,55 (1H, m), 5,12 (2H, s), 5,70 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,30–7,40 (5H, m).

**Ejemplo de referencia 38**

**4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–5–ter–butoxi–2,2–dimetil–3–oxopentanoato de etilo**




A una solución de (4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–5–ter–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 calentó a reflujo durante la noche. Después de llegar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El

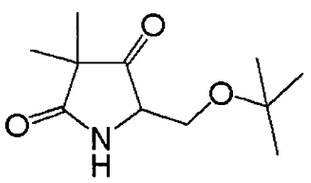
346

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 en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 8,83 g, 91%).

1H–RMN ($CDCl_3$) (δ: 1,11 (9H, s), 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,39 (3H, s), 1,40 (3H, s), 3,46 (1H, dd, J = 8,8, 5,1 Hz), 3,71 (1H, dd, J = 8,8, 3,7 Hz), 3,98–4,18 (2H, m), 4,71–4,81 (1H, m), 5,10 (2H, s), 5,42 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,28–7,39 (5H, m).

**Ejemplo de referencia 39**

**5–(ter–butoximetil)–3,3–dimetilpirrolidin–2,4–diona**

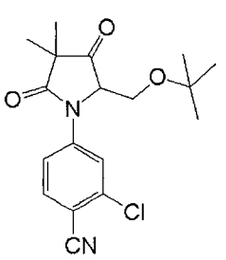


A una solución de 4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–5–ter–butoxi–2,2–dimetil–3–oxopentanoato de etilo (8,7 g) en metanol (100 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contenía 50% de agua, 4,0 g) y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró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

1H–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–(ter–butoximetil)–3,3–dimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il]–2–clorobenzonitrilo**



Usando 5–(ter–butoximetil)–3,3–dimetilpirrolidin–2,4–diona

347

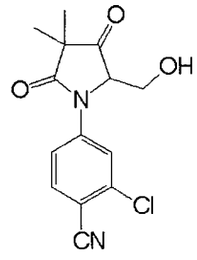
(1,20 g), 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (1,46 g), carbonato de cesio (2,75 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (258 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (488 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 1,59 g, 81%).

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

Punto de fusión: 124–125 °C

**Ejemplo de referencia 41**

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




A 4–[5–(ter–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 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con solución saturada de carbonato hidrogenado de sodio. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano–acetato de etilo → 4:1(1:4) y se recristalizó en hexano–acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 655 mg, 87%).

1H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,35 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,75 (1H, t, J = 4,9 Hz), 3,84–3,95 (1H, m), 4,06–4,17 (1H, m), 4,59 (1H, t, J = 2,2

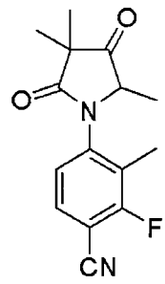
348

Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 150–152 °C.

**Ejemplo de referencia 42**

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

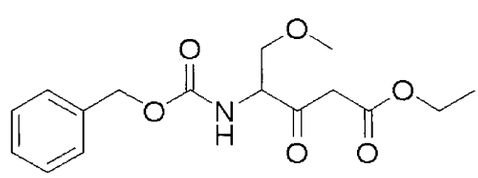


Usando 3,3,5–trimetilpirrolidin–2,4–diona (400 mg), 4–bromo–2–fluoro–3–metilbenzonitrilo (667 mg), carbonato de cesio (1,39 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (130 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (246 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 137 mg, 18%).

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

**Ejemplo de referencia 43**

**(4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–5–metoxi–3–oxopentanoato de etilo**



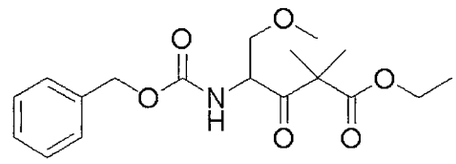
Usando N–[(benciloxi)carbonil]–O–metilserina y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 37, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 11,1 g, 50%).

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

(5H, m).

**Ejemplo de referencia 44**

**4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–5–metoxi–2,2–dimetil–3–oxopentanoato de etilo**

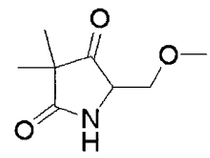


Usando 4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–5–metoxi–3–oxopentanoato de etilo (11,0 g), carbonato de potasio (9,40 g) y yodometano (14,5 g, 6,4 mL) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 38, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 10,5 g, 88%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40 (3H, s), 1,41 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,51 (1H, dd, J = 9,7, 4,6 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 Hz), 7,29–7,38 (5H, m).

**Ejemplo de referencia 45**

**5–(metoximetil)–3,3–dimetilpirrolidin–2,4–diona**



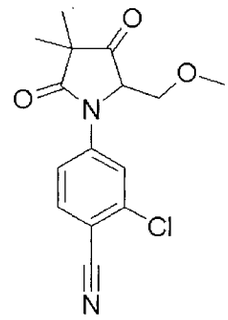
A una solución de 4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–5–metoxi–2,2–dimetil–3–oxopentanoato de etilo (10,2 g) en metanol (100 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 3,1 g) y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el paladio sobre carbón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

$^1$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).

350

**Ejemplo de referencia 46**

**2–cloro–4–[5–(metoximetil)–3,3–dimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**



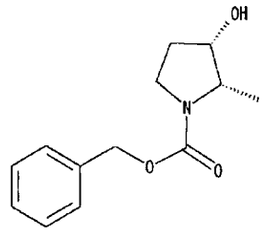
Usando 5–(metoximetil)–3,3–dimetilpirrolidin–2,4–diona (700 mg), 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (1,06 g), carbonato de cesio (2,00 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (187 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (355 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 219 mg, 17%).

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

Punto de fusión: 98–99 °C.

**Ejemplo de referencia 47**

**(2S,3S)–3–hidroxi–2–metilpirrolidin–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 gota a gota Red–Al (104,9 g: 363 mmol: solución toluénica al 70%) bajo enfriamiento con hielo y una corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar con hielo y se agregó carbonato de sodio decahidratado (41,6 g) bajo una corriente de

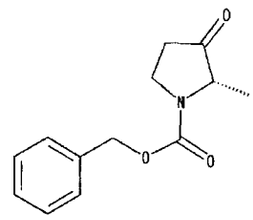
351

nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtraron los materiales insolubles a través de celite y se lavaron con THF. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar (2S,3S)–3–hidroxi–2–metilpirrolidina. Sin ulterior purificación, este compuesto se diluyó con DMSO para dar solución de 0,9 mol/L–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 hidrogenado de sodio (24,6 g) y cloroformiato de bencilo (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento: 20,64 g, 84%).

$^1$H–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–oxopirrolidin–1–carboxilato de bencilo**



A una solución de (2S,3S)–3–hidroxi–2–metilpirrolidin–1–carboxilato de bencilo (20,5 g) en acetonitrilo (150 mL) se le añadieron tamices moleculares en polvo 4A (25 g) y N–óxido de 4–metilmorfolina (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 h y a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a 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 a presión reducida y el

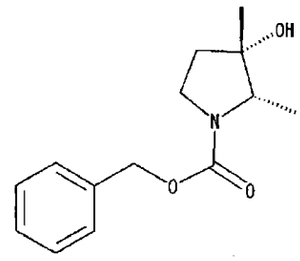
352

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1→2/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 18,0 g, 89%).

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

**Ejemplo de referencia 49**

**(2S,3S)–3–hidroxi–2,3–dimetilpirrolidin–1–carboxilato de bencilo**



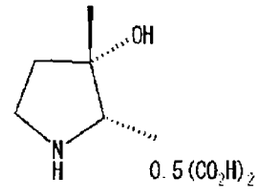

Una suspensión de cloruro de cerio (47 g) en THF (300 mL) se enfrió hasta –78 °C, solución de bromuro de metilmagnesio–éter dietílico (56 mL, 3 mol/L) se añadió gota a gota mientras se ajustaba la temperatura de la solución en –70 °C o menos. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a –78 °C durante 30 min, una solución de (2S)–2–metil–3–oxopirrolidin–1–carboxilato de bencilo (18 g) en THF (60 mL) se añadió gota a gota mientras se ajustaba la temperatura de la solución en –70 °C o menos. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C durante 2 h, se añadió acetato de etilo (1 L) y se filtraron los materiales insolubles. El filtrado se dividió con agua y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 9/1→1/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 16,2 g, 84%).

$^1$H–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 Hz), 3,55–3,65 (1H, m), 5,05–5,20 (2H, m), 7,20–7,40 (5H, m).

353

**Ejemplo de referencia 50**

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

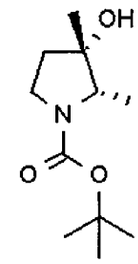



A una solución de (2S,3S)–3–hidroxi–2,3–dimetilpirrolidin–1–carboxilato de bencilo (16,1 g) en metanol (200 mL) se añadió Pd/C al 10% con el 50% de agua (0,4 g) y la mezcla se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró, se añadió ácido oxálico (2,90 g) al filtrado y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

$^1$H–RMN (DMSO–d6) δ: 1,05 (3H, d, J = 6,6 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–dimetilpirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo**




A una solución de sal de ácido oxálico 0,5 de (2S,3S)–2,3–dimetilpirrolidin–3–ol (3,31 g) en THF (50 mL) se añadieron sucesivamente 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (40 mL) y una solución de dicarbonato de di–ter–butilo (5,42 g) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, se agregó agua (50 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró

354

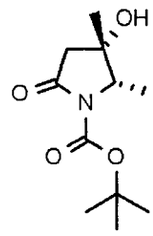
a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/10→4/10) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento: 3,21 g, 72%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,4 Hz), 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, 6,7 Hz), 3,46–3,57 (1H, m).

Punto de fusión: 109–112 °C.

**Ejemplo de referencia 52**

**(2S,3S)–3–hidroxi–2,3–dimetil–5–oxo–pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo**




A una solución de (2S,3S)–3–hidroxi–2,3–dimetilpirrolidin–1–carboxilato de ter–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 h, 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 min. La solución de reacción se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/10→4/10) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento: 1,11 g, 34%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,34 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,46 (3H, s), 1,54 (9H, s), 1,72 (1H, s), 2,47 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,73 (1H, d, J = 17,0

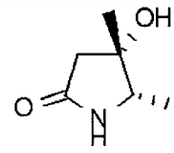
355

Hz), 3,91 (1H, q, J = 6,4 Hz).

Punto de fusión: 122–125 °C.

**Ejemplo de referencia 53**

**(4S,5S)–4–hidroxi–4,5–dimetilpirrolidin–2–ona**



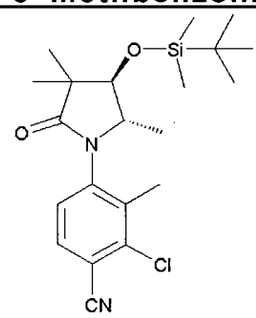
(2S,3S)–3–hidroxi–2,3–dimetil–5–oxo–pirrolidin–1–carboxilato de ter–butilo (1,00 g) se disolvió en solución de cloruro de hidrógeno–acetato de etilo (10 mL, 4 mol/L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se recristalizó en isopropanol/n–hexano para dar el compuesto del título (309 mg, 55%) en forma de cristales incoloros. Por otra parte, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo(metanol/acetato de etilo = 1/10) y el sólido obtenido se cristalizó en éter diisopropílico para dar el compuesto del título (220 mg, 39%) en forma de un polvo blanco.

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

Punto de fusión: 169–173 °C.

**Ejemplo de referencia 54**

**rac–4–((4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il)–2–cloro–3–metilbenzonitrilo**



Usando (4RS,5SR)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona (200 mg), 2–cloro–4–yodo–3–

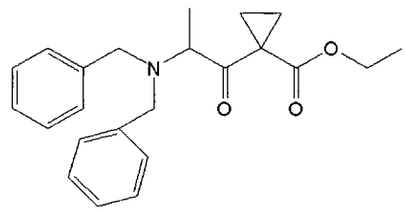
356

metilbenzonitrilo (250 mg), carbonato de cesio (380 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (36 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (45 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento: 103 mg, rendimiento: 33,7%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) 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]ciclopropancarboxilato de etilo**



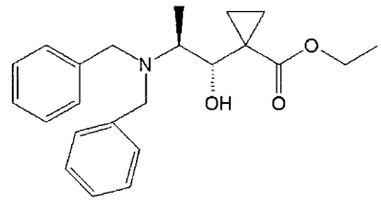
Una solución de (4S)–4–(dibencilamino)–3–oxopentanoato de etilo (500 mg) sintetizada de acuerdo con el método descrito en Journal of Organic Chemistry, vol. 62, pp. 2292–2297 (1997), 1,2–dibromoetano (0,19 mL) y carbonato de potasio (405 mg) en acetona (15 mL), se agitó a reflujo durante la noche. La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

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,07–1,19 (2H, m), 1,20 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,58–1,73 (2H, m), 3,56 (2H, d, J = 14,0 Hz), 3,61 (2H, d, J = 14,0 Hz), 3,72 (1H, 10,8, 7,2 Hz), 3,96 (1H, dq, J = 10,8, 7,2 Hz), 4,40 (1H, q, J = 6,8 Hz), 7,19–7,27 (2H, m), 7,27–7,39 (8H, m).

357

**Ejemplo de referencia 56**

**1–[(1RS,2RS)–2–(dibencilamino)–1–hidroxipropil]ciclopropan carboxilato de etilo**

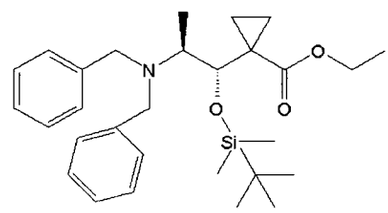


Una solución de 1–[2–(dibencilamino) propanoil]ciclopropancarboxilato de etilo (1,31 g) en metanol (60 mL) se enfrió hasta 0 °C, se le añadió borhidruro de sodio al 90% (350 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con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

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,53–0,66 (1H, m), 0,95–1,09 (2H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,14–1,22 (1H, m), 3,03 (1H, dq, J = 9,6, 6,7 Hz), 3,33 (2H, d, J = 13,2 Hz), 3,60 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,83 (2H, d, J = 13,2 Hz), 3,96 (1H, q, J = 7,1 Hz), 3,97 (1H, q, J = 7,1 Hz), 4;20 (1H, brs), 7,17–7,38 (10H, m).

**Ejemplo de referencia 57**

**1–[(1RS,2RS)–1–(ter–butildimetilsililoxi)–2–(dibencilamino)propil]ciclopropancarboxilato de etilo**



Una solución de 1–[(1RS,2RS)–2–(dibencilamino)–1–hidroxipropil]ciclopropancarboxilato de etilo (1,30 g) en THF (15 mL) se enfrió hasta 0 °C, se añadieron trifluorometansulfonato de ter–

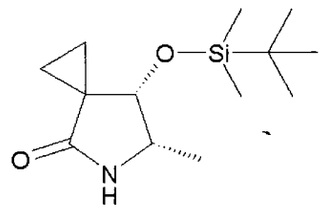
358.

butil(dimetil)sililo (0,98 mL) y 2,6–dimetilpiridina (0,621 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/0→4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 1,30 g, 76%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,04 (3H, s), 0,11 (3H, s), 0,81–1,36 (4H, m), 0,88 (9H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,11 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 6,9,4,4 Hz), 3,40 (2H, d, J = 14,0 Hz), 3,80 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,02 (2H, d, J = 14,0 Hz), 4,06–4,17 (1H, m), 7,10–7,42 (10H, m).

**Ejemplo de referencia 58**

**(6RS,7RS)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–5–azaespiro[2.4]heptan–4–ona**




A una solución de 1–[(1RS,2RS)–1–(ter–butildimetilsililoxi)–2–(dibencilamino)propil]ciclopropancarboxilato de etilo (1,36 g) en metanol (16 mL) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbón al 10% (que contenía 50% de agua, 280 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1(1/4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 164 mg, rendimiento: 22,8%).

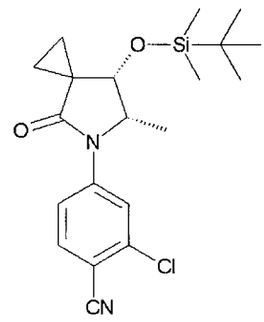
1H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,02 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,61–0,71 (1H,

359

m), 0,85–1,21 (3H, m), 0,90 (9H, s), 1,17 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,75–3,88 (1H, m), 4,43 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,45 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 59**

**rac–4–((6R,7R)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il)–2–clorobenzonitrilo**

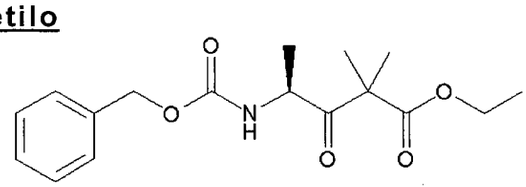



Usando (6RS,7RS)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–5–azaespiro[2.4]heptan–4–ona (162 mg), 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (157 mg), carbonato de cesio (310 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (30 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (75 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 140 mg, 56%).

1H–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 Hz), 4,29–4,41 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 7,2 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 solución de n–butil–litio–hexano (2,93 mL, 1,6 mol/L) gota a gota. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Posteriormente, se agregó 2–metilpropanoato de etilo (0,675 mL) gota a gota y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 1 h. Una solución de (4S)–4–

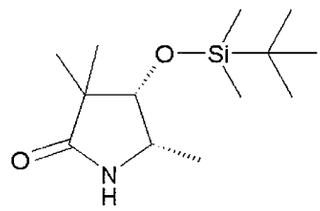
360

metil–2,5–dioxo–1,3–oxazolidin–3–carboxilato de bencilo (900 mg) en THF (5,0 mL) se añadió gota a gota a –78 °C y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 20 min. Se agregó ácido acético (2,0 mL) a la mezcla de 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 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/0→1/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 905 mg, rendimiento: 78,0%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,31 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,41 (3H, s), 1,43 (3Hs), 4,06–4,22 (2H, m), 4,74 (1H, dd, J = 8,5, 7,2 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–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona**




Una solución de (4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2–dimetil–3–oxopentanoato de etilo (905 mg) en metanol (30 mL) se enfrió hasta 0 °C, se añadió borhidruro de sodio al 90% (180 mg) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/3) para dar (4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2–dimetil–

361

3–hidroxipentanoato de etilo en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 720 mg, 79%).

Una solución de (4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–2,2–dimetil–3–hidroxipentanoato de etilo (720 mg) en THF (20 mL) se enfrió hasta 0 °C, se le añadieron trifluorometansulfonato de ter–butil(dimetil)sililo (0,589 mL) y 2,6–dimetilpiridina (0,390 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/0→1/1) para dar (4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2,2–dimetilpentanoato de etilo en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 0,916 g, 94%).

A una solución de (4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2,2–dimetilpentanoato de etilo (0,916 g) en metanol (20 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 89 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo una atmósfera de hidrógeno y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en THF (15 mL). Se agregó diisopropiletilamina (1,5 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó 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–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona (rendimiento: 289 mg, rendimiento: 53,7%), cada una en forma de un sólido incoloro.

3621

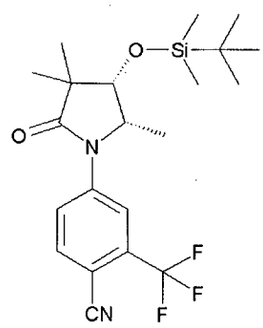
1H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,07 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,17 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,27 (1H, dd, J = 16,5, 4,2 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,5, 9,3 Hz), 3,70–3,80 (1H, m), 4,37–4,45 (1H, m), 6,00 (1H, brs).

(4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona

1H–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 Hz), 3,31–3,44 (1H, m), 3,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,17–5,42 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 62**

**4–((4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il)–2–(trifluorometil)benzonitrilo**



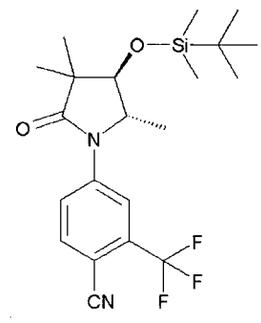

Usando (4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona (161,8 mg), 4–yodo–2–(trifluorometil)benzonitrilo (205 mg), carbonato de cesio (307 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (30 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (73 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 232,2 mg, rendimiento: 87%).

$^1$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 Hz), 4,20 (1H, d, J = 7,4 Hz), 4,30–4,44 (1H, m), 7,77–7,93 (2H, m), 8,16 (1H, d, J = 2,1 Hz).

363

**Ejemplo de referencia 63**

**4–[(4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**

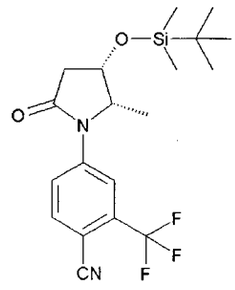


Usando (4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona (266,6 mg), 4–yodo–2–(trifluorometil)benzonitrilo (340 mg), carbonato de cesio (505 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (47 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (120 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 391,7 mg, rendimiento: 89%).

$^1$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 Hz), 3,75 (1H, d, J = 6,2 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–(ter–butildimetilsililoxi)–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**



Usando (4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–metilpirrolidin–2–ona (5,00 g), 4–yodo–2–(trifluorometil)benzonitrilo (6,80 g),

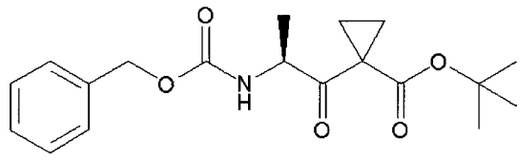
364

carbonato de cesio (10,65 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,00 g) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (2,52 g) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 5,617 g, rendimiento: 64,7%).

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

**Ejemplo de referencia 65**

**1–((2S)–2–{[(benciloxi)carbonil]amino}propanoil) ciclopropancarboxilato de ter–butilo**



Una solución de diisopropilamina (0,740 mL) en THF (25 mL) se enfrió hasta –78 °C, se añadió solución de n–butil–litio–hexano (3,26 mL, 1,6 mol/L) gota a gota y, después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Posteriormente, se añadió una solución de ciclopropancarboxilato de ter–butilo (0,800 g) en THF (5 mL) gota a gota y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 30 min. Una solución de (4S)–4–metil–2,5–dioxo–1,3–oxazolidin–3–carboxilato de bencilo (1,00 g) en THF (10 mL) se añadió gota a gota a –78 °C durante 10 min y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 30 min. Se añadió ácido acético (2,0 mL) a la mezcla de 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 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo 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

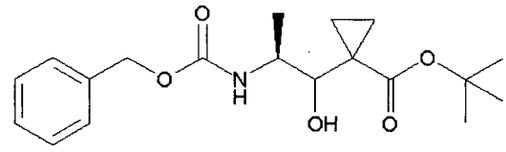
365

en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 401 mg, 29%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10–1,54 (2H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,0 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–{[(benciloxi)carbonil]amino}–1–hidroxipropil)ciclopropancarboxilato de ter–butilo**

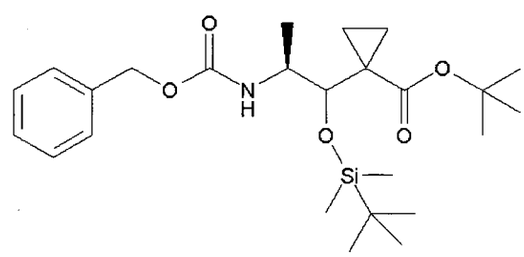


Una solución de 1–((2S)–2–{[(benciloxi)carbonil]amino}propanoil)ciclopropancarboxilato de ter–butilo (1,66 g) en metanol (25 mL) se enfrió hasta 0 °C, se agregó borhidruro de sodio de 90% (305 mg) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 1,58 g, 94%).

$^1$H–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–{[(benciloxi)carbonil]amino}–1–(ter–butildimetilsililoxi)propil)ciclopropancarboxilato de ter–butilo**



Una solución de 1–((2S)–2–{[(benciloxi)carbonil]amino}–1–

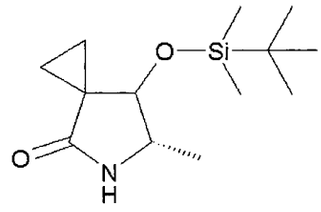
366

hidroxipropil)ciclopropancarboxilato de ter–butilo (1,58 g) en THF (15 mL) se enfrió hasta 0 °C, se le añadieron trifluorometansulfonato de ter–butil(dimetil)sililo (1,56 mL) y 2,6–dimetilpiridina (1,05 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/0→1/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 1,57 g, 75%).

$^1$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–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–5–azaespiro[2.4]heptan–4–ona**




A una solución de 1–((2S)–2–{[(benciloxi)carbonil]amino}–1–(ter–butildimetilsililoxi)propil)ciclopropancarboxilato de ter–butilo (693,9 mg) en metanol (8 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 80 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo una atmósfera de hidrógeno y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (10 mL). Se añadió metóxido de sodio (404 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. A solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con

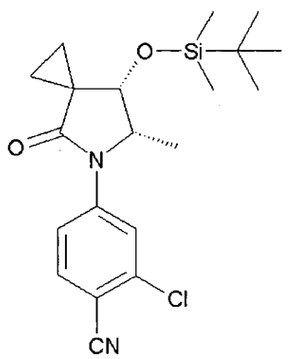
367

salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 200,8 mg, rendimiento: 60%).

$^1$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).

**Ejemplo de referencia 69**

**4–[(6S,7S)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–clorobenzonitrilo**




Usando (6S)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–5–azaespiro[2.4]heptan–4–ona (200,8 mg), 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (194,3 mg), carbonato de cesio (384 mg), tris(dibencilidenacetona)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, se obtuvieron el compuesto del título (rendimiento: 68,4 mg, rendimiento: 22,2%) y 4–[(6S,7R)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–clorobenzonitrilo (rendimiento: 161 mg, rendimiento: 52,4%) cada uno en forma de un sólido incoloro.

4–[(6S,7S)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–clorobenzonitrilo;

$^1$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 Hz), 4,29–

368

4,41 (1H, m), 4,59 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,01–8,04 (3H, m).

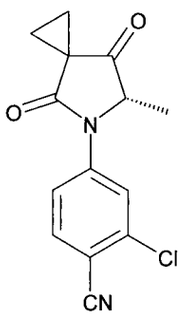
4–[(6S,7R)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–clorobenzonitrilo

$^1$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 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).

Punto de fusión: 169–172 °C.

**Ejemplo de referencia 70**

**2–cloro–4–[(6S)–6–metil–4,7–dioxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]benzonitrilo**




Una solución de cloruro de oxalilo (0,050 mL) en cloruro de metileno (2,0 mL) se enfrió hasta –60 °C, se añadió dimetilsulfóxido (0,062 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Una solución de 2–cloro–4–[(6S,7R)–7–hidroxi–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]benzonitrilo (40,1 mg) en cloruro de metileno (2,5 mL) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a –40 °C durante 1 h. Se agregó trietilamina (0,202 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo 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 en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento: 35 mg, 88%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,50 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,78–1,96 (4H, m),

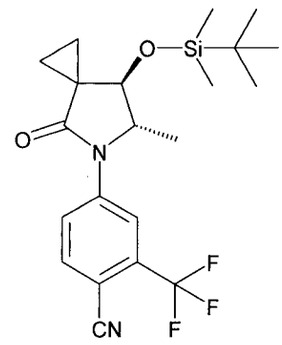
369

4,68 (1H, q, J = 6,9 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 169–172 °C

**Ejemplo de referencia 71**

**4–[(6S,7R)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**




Usando (6S)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–5–azaespiro[2.4]heptan–4–ona (720,5 mg), 4–yodo–2–trifluorometilbenzonitrilo (921,3 mg), carbonato de cesio (1,38 g), tris(dibencilidenacetona)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, se obtuvieron el compuesto del título (rendimiento: 670 mg, rendimiento del 56%) y 4–[(6S,7S)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo (rendimiento: 309 mg, 26%) cada uno en forma de un sólido incoloro.

4–[(6S,7R)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) 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 = 6,4 Hz), 3,79–3,86 (1H, m), 4,09–4,25 (1H, m), 7,79–7,86 (2H, m), 8,23 (1H, s).

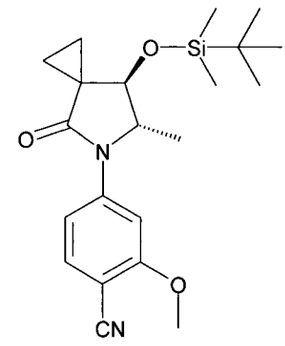
4–[(6S,7S)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) 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 = 6,4 Hz), 4,43–4,46 (1H, m), 4,61 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz).

**Ejemplo de referencia 72**

**4–[(6S,7R)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–metoxibenzonitrilo**

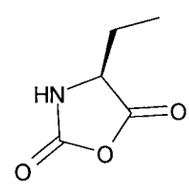



Usando (6S)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–5–azaespiro[2.4]heptan–4–ona (762,2 mg), 4–bromo–2–metoxibenzonitrilo (724 mg), carbonato de cesio (1,46 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (136,6 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (345,3 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 760 mg, 66%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) 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 = 6,6 Hz), 3,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 3,93 (3H, s), 4,11–4,21 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 1,9 Hz).

**Ejemplo de referencia 73**

(4S)–4–etil–1,3–oxazolidin–2,5–diona




A una suspensión de ácido (2S)–2–aminobutanoico (10 g) y carbón activado (116 mg) en tetrahidrofurano (50 mL) se le añadió gota a gota una solución de trifosgeno (10,07 g) en tetrahidrofurano

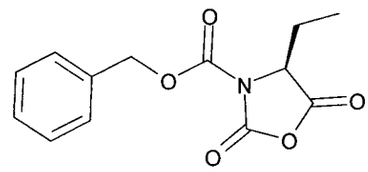
371

(50 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. El mismo proceso experimental se llevó a cabo dos veces, en cada uno de los cuales se filtraron los materiales insolubles con celite y los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido (rendimiento: 22,39 g, 89%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,06 (3H, t, J = 7,5 Hz), 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–oxazolidin–3–carboxilato de bencilo**



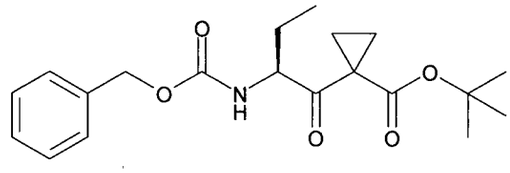
Una solución de (4S)–4–etil–1,3–oxazolidin–2,5–diona (69,57 g) y cloroformato de bencilo (101,1 g) en tetrahidrofurano (800 mL) se enfrió hasta 0 °C, se añadió N–metilmorfolina (81,74 g) gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se agregó una solución de 4 mol/L de cloruro de hidrógeno – acetato de etilo (86,9 mL) gota a gota a 0 °C a la mezcla de reacción y el clorhidrato de morfolina precipitado se filtró con celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento: 91,58 g, 52%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,75–2,35 (2H, m), 4,74 (1H, dd, J = 6,0, 3,2 Hz), 5,27–5,44 (2H, m), 7,28–7,49 (5H, m).

372

**Ejemplo de referencia 75**

**1–((2S)–2–{[(benciloxi)carbonil]amino}butanoil) ciclopropancarboxilato de ter–butilo**



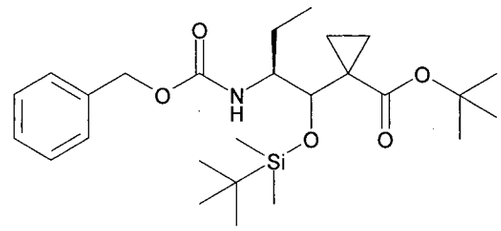
Una solución de diisopropilamina (3,76 mL) en tetrahidrofurano (50 mL) se enfrió hasta –78 °C, se añadió solución de n–butil–litio–hexano (16,56 mL, 1,6 mol/L) gota a gota y, después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Posteriormente, se añadió una solución de ciclopropancarboxilato de ter–butilo (3,77 g) en tetrahidrofurano (10 mL) gota a gota y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 30 min. Una solución de (4S)–4–etil–2,5–dioxo–1,3–oxazolidin–3–carboxilato de bencilo (3,49 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió gota a gota a –78 °C durante 30 min y la mezcla se agitó a –78 °C durante 30 min. Se añadió ácido acético a la mezcla de reacción a –78 °C, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/0→2/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 1,16 g, 24%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,6 Hz), 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).

373

**Ejemplo de referencia 76**

**1–((2S)–2–{[(benciloxi)carbonil]amino}–1–(ter–butildimetilsililoxi) butil)ciclopropancarboxilato de ter–butilo**



A una solución de 1–((2S)–2–{[(benciloxi) carbonil]amino}butanoil)ciclopropancarboxilato de ter–butilo (1,16 g) en metanol (25 mL) se le añadió borhidruro de sodio (180 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió cloruro de amonio acuoso a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó 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)ciclopropancarboxilato de ter–butilo en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 914,8 mg, rendimiento: 78%).

A una solución de 1–((2S)–2–{[(benciloxi)carbonil]amino}–1–hidroxibutil)ciclopropancarboxilato de ter–butilo (914,8 mg) y 2,6–lutidina (0,632 mL) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió bajo enfriamiento con hielo trifluorometansulfonato de ter–butildimetilsilano (0,934 mL) y, después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/1→2/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento:

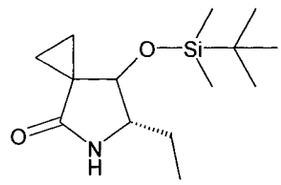
374

1,18 g, 98%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) 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–(ter–butildimetilsililoxi)–6–etil–5–azaespiro[2.4]heptan–4–ona**



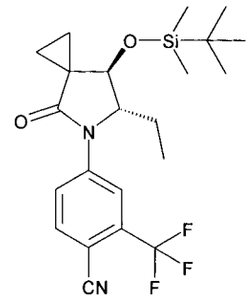

A una solución de 1–((2S)–2–{[(benciloxi)carbonil]amino}–1–(ter–butildimetilsililoxi)butil)ciclopropancarboxilato de ter–butilo (1,18 g) en metanol (20 mL) se le añadió paladio sobre carbón al 10% (150 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h bajo una atmósfera de hidrógeno y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (20 mL). Se añadió metóxido de sodio (230 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. Se le agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 397,8 mg, 60%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) 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).

375

**Ejemplo de referencia 78**

**4–[(6S,7R)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–etil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**

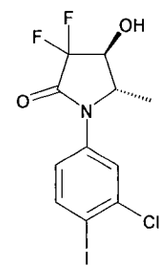


Usando (6S)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–etil–5–azaespiro[2.4]heptan–4–ona (397,8 mg), 4–yodo–2–trifluorometilbenzonitrilo (482 mg), carbonato de cesio (721 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (68 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (171 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 433,7 mg, 67%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,07 (3H, s), 0,11 (3H, s), 0,90 (9H, s), 0,96 (3H, t, J = 7,6 Hz), 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**

**(4S,5S)–1–(3–cloro–4–yodofenil)–3,3–difluoro–4–hidroxi–5–metilpirrolidin–2–ona**



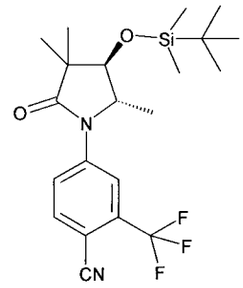
A una solución de (4S,5S)–1–(3–clorofenil)–3,3–difluoro–4–hidroxi–5–metilpirrolidin–2–ona (110,5 mg) y N–yodosuccinimida (130 mg) en ácido acético (3 mL) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (3 gotas) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, se

añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/1→1/2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento: 113 mg, 69%).

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

**Ejemplo de referencia 80**

**4–[(4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**



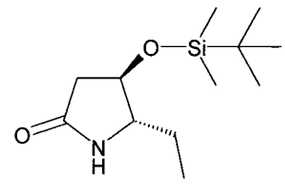

Usando (4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetilpirrolidin–2–ona (266,6 mg), 4–yodo–2–trifluorometilbenzonitrilo (340 mg), carbonato de cesio (505 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (47 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (120 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento: 391,7 mg, rendimiento: 89%).

$^1$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 Hz), 3,75 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,89–4,02 (1H, m), 7,58–7,74 (1H, m), 7,80–7,93 (2H, m).

377

**Ejemplo de referencia 81**

**(4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona**



Una solución de diisopropilamina (74,5 mL) en tetrahidrofurano (1 L) se enfrió hasta –78 °C, se agregó solución de n–butil–litio–hexano (329 mL, 1,6 mol/L) gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió acetato de etilo (51,6 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Luego, se agregó una solución de [(1S)–1–(1H–imidazol–1–ilcarbonil)propil]carbamato de bencilo preparada a partir de ácido (2S)–2–{[(benciloxi)carbonil]amino}butanoico (50 g) y N,N'–carbonildiimidazol (39,5 g) en tetrahidrofurano (300 mL) gota a gota a –78 °C. Después de agitar a –78 °C durante 1 h, se añadió ácido acético a la mezcla de reacción. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/0→2/1) para dar (4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–3–oxohexanoato de etilo en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 36,7 g, 57%).

A una solución de (4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–3–oxohexanoato de etilo (70,68 g) en metanol (500 mL) se le añadió borhidruro de sodio (9,66 g) a –78 °C y la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar (4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–3–

hidroxihexanoato de etilo (rendimiento: 63,2 g, 89%) en forma de un sólido incoloro.

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

A una solución de (4S)–4–{[(benciloxi)carbonil]amino}–3–(ter–butildimetilsililoxi)hexanoato de etilo (64,0 g) en metanol (500 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 6,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h bajo una atmósfera de hidrógeno y se filtró. Se añadió metóxido de sodio (13,6 g) se añadió al filtrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó 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–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona (rendimiento: 4,64 g, 13%) en forma de un sólido incoloro y un aceite incoloro, respectivamente.

(4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,07 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,88 (9H, s), 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,33–1,54 (1H, m), 1,54–1,71 (1H, m), 2,26

379

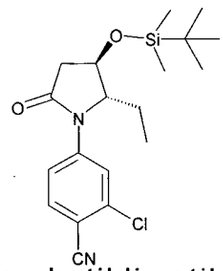
(1H, dd, J = 16,9, 4,6 Hz), 2,60 (1H, dd, J = 16,9, 6,9 Hz), 3,30–3,41 (1H, m), 4,05–4,18 (1H, m), 5,71 (1H, brs).

(4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,068 (3H, s), 0,070 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,95 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,43–1,76 (2H, m), 2,26 (1H, dd, J = 16,9, 4,2 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 16,7, 6,3 Hz), 3,43–3,56 (1H, m), 4,39–4,50 (1H, m), 5,94 (1H, brs).

**Ejemplo de referencia 82**

**4–[(2S,3R)–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–clorobenzonitrilo**

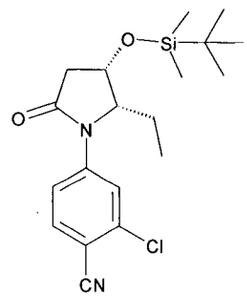



Usando (4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona (320 mg), 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (325 mg), carbonato de cesio (643 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (60 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (152 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 366 mg, 73%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,42–1,58 (1H, m), 1,65–1,79 (1H, m), 2,48 (1H, dd, J = 17,6,1,3 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 17,6, 5,9 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,3,2,1 Hz), 4,21–4,28 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 1,9 Hz).

**Ejemplo de referencia 83**

**4–[(2S,3S)–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–clorobenzonitrilo**



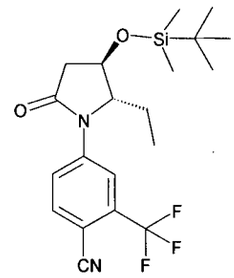
380

Usando (4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona (470 mg), 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (477 mg), carbonato de cesio (944 mg), tris(dibencilidenacetona)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, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 550 mg, 75%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,13 (3H, s), 0,13 (3H, s), 0,92 (9H, s), 0,96 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,60–1,77 (1H, m), 1,76–1,92 (1H, m), 2,63 (1H, dd, J = 17,0, 6,8 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 17,0, 6,8 Hz), 4,09–4,22 (1H, m), 4,63 (1H, q, J = 6,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,1 Hz).

**Ejemplo de referencia 84**

**4–[(2S,3R)–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**



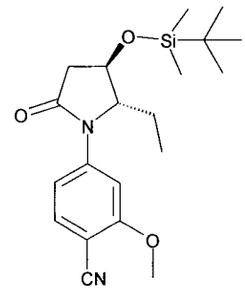

Usando (4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona (1,00 g), 4–yodo–2–trifluorometilbenzonitrilo (1,46 g), carbonato de cesio (2,08 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (193 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (490 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia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

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,12 (3H, s), 0,13 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,98 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,42–1,61 (1H, m), 1,64–1,80 (1H, m), 2,50 (1H, dd, J = 17,6, 1,5 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 17,6, 5,9 Hz), 3,97–4,07 (1H, m), 4,23–4,31 (1H, m), 7,77–7,92 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 2,1 Hz).

381

**Ejemplo de referencia 85**

**4–[(2S,3R)–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–metoxibenzonitrilo**

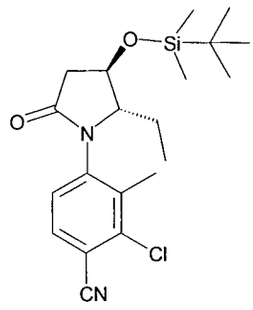


Usando (4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona (1,00 g), 4–bromo–2–metoxibenzonitrilo (1,00 g), carbonato de cesio (2,08 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (193 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (490 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 1,04 g, 65%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,96 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,39–1,55 (1H, m), 1,63–1,83 (1H, m), 2,48 (1H, dd, J = 17,4, 1,5 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 17,4, 5,9 Hz), 3,94 (3H, s), 3,94–4,03 (1H, m), 4,19–4,28 (1H, m), 6,82 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz).

**Ejemplo de referencia 86**

**4–[(2S,3R)–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–cloro–3–metilbenzonitrilo**



Usando (4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona (1,00 g), 2–cloro–4–yodo–3–metilbenzonitrilo (1,31 g), carbonato de cesio (2,08 g), tris(dibencilidenacetona)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, se obtuvo el compuesto

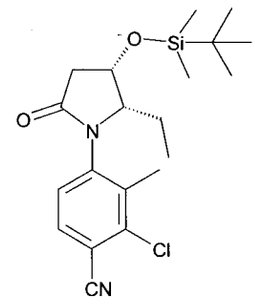
382

del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 650 mg, 39%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) 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, 2,1 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 17,3, 5,8 Hz), 3,59–3,76 (1H, m), 4,26 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,1 Hz).

**Ejemplo de referencia 87**

**4–[(2S,3S)–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–cloro–3–metilbenzonitrilo**

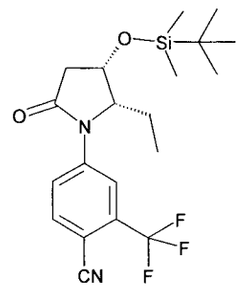



Usando (4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona (1,00 g), 2–cloro–4–yodo–3–metilbenzonitrilo (1,31 g), carbonato de cesio (2,08 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (193 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (490 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 134,5 mg, rendimiento: 8%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,12 (3H, s), 0,15 (3H, s), 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz), 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, 4,9 Hz), 3,83–3,97 (1H, m), 4,51–4,59 (1H, m), 6,99–7,16 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz).

**Ejemplo de referencia 88**

**4–[(2S,3S)–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**

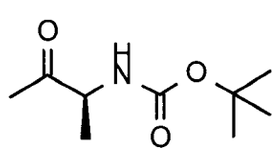


Una suspensión de (4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona (6,00 g), 4–yodo–2–trifluorometilbenzonitrilo (8,42 g), carbonato de cesio (12,05 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,13 g) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (2,14 g) en tolueno (70 mL) se agitó a 80 °C durante 18 h. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y se filtró el material insoluble. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/1→1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento: 7,76 g, 76%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,14 (3H, s), 0,14 (3H, s), 0,93 (9H, s), 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60–1,78 (1H, m), 1,77–1,94 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 17,0, 6,8 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 17,0, 7,2 Hz), 4,16–4,26 (1H, m), 4,66 (1H, q, J = 6,9 Hz), 7,81–7,87 (2H, m), 7,94–7,99 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 89**

**[(1S)–1–metil–2–oxopropil]carbamato de ter–butilo**



Una solución de {(1S)–1–[metoxi(metil)carbamoil]etil}carbamato

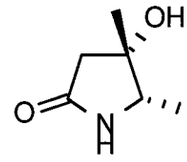
384

de ter–butilo (5,26 g) en tetrahidrofurano (300 mL) se enfrió con hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió solución de 1,6 mol/L–metil–litio/éter dietílico (38,8 mL). Después de agitar a la misma temperatura durante 1,5 h, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 4,48 g).

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

**Ejemplo de referencia 90**

**(4S,5S)–4–hidroxi–4,5–dimetilpirrolidin–2–ona**




Una solución de diisopropilamina (3,44 g) en tetrahidrofurano (50 mL) se enfrió en hielo bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió solución 1,6 mol/L de n–butil–litio–hexano (20,8 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min y la solución de reacción se enfrió con hielo seco/acetona. Se añadió acetato de etilo (3,28 mL) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Una solución de [(1S)–1–metil–2–oxopropil]carbamato de ter–butilo (4,48 g) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 h, 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 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de

385

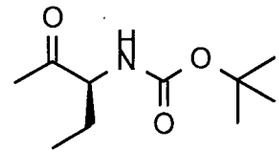
etilo/hexano = 0→30%), el aceite obtenido se disolvió en solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno–acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (150 mL) y se agregó diisopropiletilamina (11,5 mL). La solución de reacción se calentó a reflujo bajo calentamiento durante 4 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 0→10%) y el sólido obtenido se recristalizó en isopropanol/hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 1,51 g, 55%).

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

Punto de fusión: 168–171 °C.

**Ejemplo de referencia 91**

**[(1S)–1–etil–2–oxopropil]carbamato de ter–butilo**



Una solución de {(1S)–1–[metoxi(metil)carbamoil] propil}carbamato de ter–butilo (15,0 g) en tetrahidrofurano (150 mL) se enfrió usando hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno y se le añadió solución de 1,0 mol/L–metil–litio/éter dietílico (300 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL) a la solución de 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 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento:

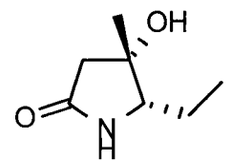
386

12,75 g).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,89 (3H, dd, J = 7,6, 7,4 Hz), 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).

**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 en hielo bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió solución de 1,6 mol/L n–butil–litio–hexano (45,4 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y la solución de reacción se enfrió con hielo seco/acetona. Se añadió acetato de etilo (7,17 mL) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Una solución de [(1S)–1–etil–2–oxopropil]carbamato de ter–butilo (9,75 g) en tetrahidrofurano (60 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5,5 h. Se agregó 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 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 10→30%) y el aceite obtenido se disolvió en solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno–acetato de etilo (80 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (285 mL) y se agregó diisopropiletilamina (22,2 mL). La solución de reacción se calentó a reflujo bajo calentamiento durante 4 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

387

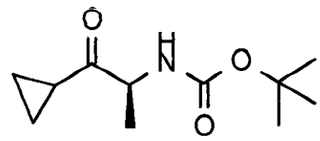
por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 3→13%) y el sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 4,69 g, 68%).

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

Punto de fusión: 87–111 °C.

**Ejemplo de referencia 93**

**[(1S)–2–ciclopropil–1–metil–2–oxoetil]carbamato de ter–butilo**



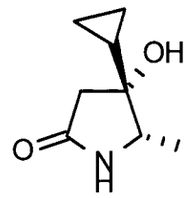
Una solución de {(1S)–1–[metoxi(metil)carbamoil]etil}carbamato de ter–butilo (10,0 g) en tetrahidrofurano (110 mL) se enfrió usando hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno y se le añadió solución 1,0 mol/bromuro de L–ciclopropilmagnesio/tetrahidrofurano (100 mL). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 0→30%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento: 3,65 g, 40%).

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

**Ejemplo de referencia 94**

388

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




Una solución de diisopropilamina (4,06 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se enfrió en hielo bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió solución de 1,6 mol/L n–butil–litio–hexano (24,6 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min y la solución de reacción se enfrió con hielo seco/acetona. Se añadió acetato de etilo (3,88 mL) a la solución de reacción, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se le añadió una solución de [(1S)–2–ciclopropil–1–metil–2–oxoetil]carbamato de ter–butilo (3,65 g) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 7 h, se agregó 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 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 0→30%), el aceite obtenido se disolvió en solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno–acetato de etilo (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (80 mL) y se añadió diisopropiletilamina (8,09 mL). La solución de reacción se calentó a reflujo bajo calentamiento durante 4 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 0→5%) y el sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 1,65 g, 71%).

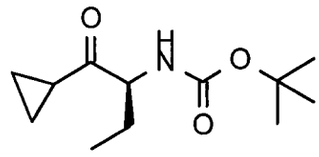
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,27–0,61 (4H, m), 0,93–1,06 (1H, m), 1,24

(3H, d, J = 6,6 Hz), 2,04 (1H, s), 2,22 (1H, d, J = 17,2 Hz), 2,38 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,71 (1H, q, J = 6,6 Hz), 5,90 (1H, brs).

Punto de fusión: 133–140 °C.

**Ejemplo de referencia 95**

**[(1S)–1–(ciclopropilcarbonil)propil]carbamato de ter–butilo**

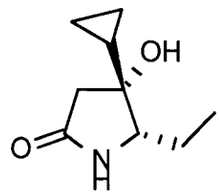


Una solución de {(1S)–1–[metoxi(metil)carbamoil] propil}carbamato de ter–butilo (14,3 g) en tetrahidrofurano (130 mL) se enfrió en hielo bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió solución 1,0 mol/bromuro de L–ciclopropilmagnesio/tetrahidrofurano (300 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4,5 h, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL) a la solución de 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 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 0→16%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 10,7 g, 94%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,90 (3H, dd, J = 7,6, 7,4 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

390

(110 mL) se enfrió en hielo bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió solución 1,6 mol/L n–butil–litio–hexano (44,1 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min y la solución de reacción se enfrió con hielo seco/acetona. Se añadió acetato de etilo (6,96 mL) a la solución de reacción, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se agregó una solución de [(1S)–1–(ciclopropilcarbonil)propil]carbamato de ter–butilo (10,7 g) en tetrahidrofurano (60 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 h, se le 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 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 5→25%), el aceite obtenido se disolvió en solución 4 mol/L de cloruro de hidrógeno–acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (300 mL) y se le añadió diisopropiletilamina (22,7 mL). La solución de reacción se calentó a reflujo bajo calentamiento durante 4 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol/acetato de etilo = 3→10%) y el sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo/éter dietílico/hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 2,80 g, 39%).

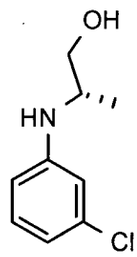
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,29–0,55 (4H, m), 0,95–1,08 (1H, m), 1,04 (3H, dd, J = 7,6, 7,4 Hz), 1,45–1,63 (1H, m), 1,65–1,82 (1H, m), 2,23 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,37 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,44 (1H, s), 3,45 (1H, dd, J = 9,4, 4,0 Hz), 6,69 (1H, brs).

Punto de fusión: 87–102 °C.

391

**Ejemplo de referencia 97**

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

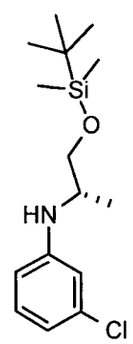


Una solución de (2S)–2–aminopropan–1–ol (11,7 g), 1–cloro–3–yodobenceno (36,1 g), fosfato tripotásico (66,4 g), yoduro de cobre (1,42 g) y etilenglicol (16,7 mL) en propan–2–ol (155 mL) se agitó a 80 °C durante 24 h bajo una atmósfera de argón. Se agregó agua (500 mL) a la solución de reacción y la mezcla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

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,78 (1H, brs), 3,47–3,68 (3H, m), 3,72 (1H, brd, J = 10,0 Hz), 6,51 (1H, ddd, J = 8,1, 2,3, 0,8 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 2,3, 2,1 Hz), 6,68 (1H, ddd, J = 7,9, 2,1, 0,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,1, 7,9 Hz).

**Ejemplo de referencia 98**

**N–[(1S)–2–(ter–butildimetilsililoxi)–1–metiletil]–3–cloroanilina**



A una solución de (2S)–2–[(3–clorofenil)amino]propan–1–ol (7,00 g) en N,N–dimetilformamida (19 mL) se añadieron imidazol

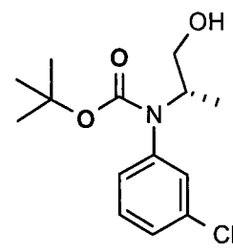
392

(2,82 g) y ter–butil(cloro)dimetilsilano (6,38 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 14 h. Se agregó agua (200 mL) a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 0→40%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 7,40 g, 65%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,04 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,90 (9H, s), 1,19 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,46–3,57 (1H, m), 3,61 (2H, d, J = 4,2 Hz), 3,90 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,58 (1H, s), 6,63 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,1,7,9 Hz).

**Ejemplo de referencia 99**

**(3–clorofenil)[(1S)–2–hidroxi–1–metiletil]carbamato de ter–butilo**




Una solución de N–[(1S)–2–(ter–butildimetilsililoxi)–1–metiletil]–3–cloroanilina (2,66 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se enfrió usando hielo seco/acetona bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió solución de 1,6 mol/L n–butil–litio–hexano (6,65 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, se le agregó una solución de di–ter–butil–dicarbonato (2,52 g) en tetrahidrofurano (5 mL). La solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h, 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 a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 0→5%), el aceite obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (25 mL). Se añadió solución 1,0 mol/L de

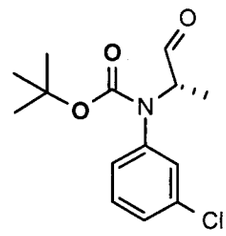
393

fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (11,5 mL) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó agua (50 mL) a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 0→40%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 1,61 g, 64%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,08 (3H, d, J = 7,2 Hz), 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 ter–butilo**




Una solución de cloruro de oxalilo (318 mg) en cloruro de metileno (6 mL) se enfrió usando 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 min, se agregó una solución de ter–butilo (3–clorofenil)[(1S)–2–hidroxi–1–metiletil]carbamato de (500 mg) en cloruro de metileno (8 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se agregó trietilamina (0,925 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se agregó agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro

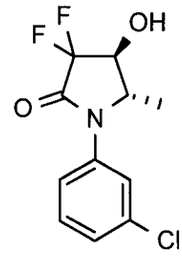
394

(rendimiento: 480 mg, 96%).

$^1$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**




Se disolvieron (3–clorofenil)[(1S)–1–metil–2–oxoetil]carbamato de ter–butilo (19,5 g) y bromodifluoroacetato de etilo (41,3 g) en tetrahidrofurano (110 mL) y a una suspensión de cinc en polvo (13,6 g) en tetrahidrofurano (25 mL) se añadió gota a gota la solución a temperatura ambiente. Después de calentar a reflujo durante 1 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió 1 mol/L de solución acuosa de hidrógeno–sulfato de potasio (300 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica extraída se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 0→10%), el aceite obtenido se disolvió en 4 mol/L de solución de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron tetrahidrofurano (275 mL) y diisopropiletilamina (21,3 mL, 119 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. La solución de 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 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

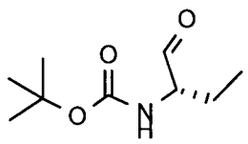
395

cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 10→40%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (rendimiento: 3,76 g, 21%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,37 (3H, dd, J = 6,4, 1,3 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 ter–butilo**



Una solución de [(1S)–1–(hidroximetil)propil]carbamato de ter–butilo (30,0 g) en dimetilsulfóxido (300 mL) se enfrió en 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 dimetilsulfóxido (300 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 3 h, se le añadió 1 mol/L de solución acuosa de ácido cítrico (500 mL) a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 0→30%) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento: 24,3 g, 85%).

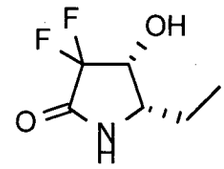
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,97 (3H, dd, J = 7,6, 7,4 Hz), 1,45 (9H, s), 1,54–1,77 (1H, m), 1,85–2,02 (1H, m), 4,14–4,29 (1H, m), 5,11 (1H, brs), 9,59 (1H, s).

Punto de fusión: 39–43 °C.

396

**Ejemplo de referencia 103**

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



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

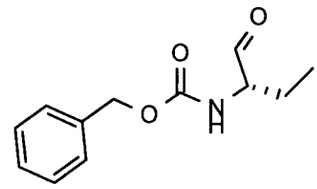
$^1$H–RMN ($CD_3SOCD_3$) δ: 0,89 (3H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 1,18–1,38 (1H, m), 1,51–1,75 (1H, m), 3,47 (1H, dd, J = 13,0, 6,6 Hz), 4,14–4,39 (1H, m), 6,12 (1H, brd, J = 5,7 Hz), 8,99 (1H, brs).

Punto de fusión: 118–121 °C.

397

**Ejemplo de referencia 104**

**[(1S)–1–formilpropil]carbamato de bencilo**

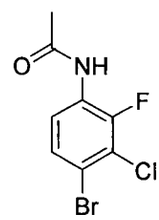


Una solución de [(1S)–1–(hidroximetil)propil]carbamato de bencilo (30,0 g) en dimetilsulfóxido (260 mL) se enfrió en hielo bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregaron sucesivamente trietilamina (56,9 mL) y una solución de complejo de trióxido de azufre–piridina (71,3 g) en dimetilsulfóxido (260 mL).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

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,96 (3H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 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 gota a gota anhídrido acético (7,57 mL) a 0 °C. Luego, se añadió gota a gota piridina (10,8 mL) y

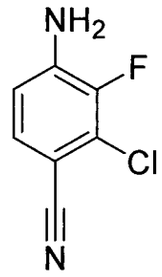
398

la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 17,1 g, 96%).

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

**Ejemplo de referencia 106**

**4–amino–2–cloro–3–fluorobenzonitrilo**



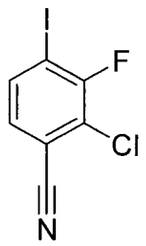

Una mezcla de N–(4–bromo–3–cloro–2–fluorofenil)acetamida (17,0 g) y cianuro de cobre (I) (5,88 g) en N,N–dimetilformamida se agitó a 150 °C durante la noche. Después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida para dar N–(3–cloro–4–ciano–2–fluorofenil)acetamida. Se agregó etanol (250 mL)–cloruro de hidrógeno concentrado (26,6 mL) a N–(3–cloro–4–ciano–2–fluorofenil)acetamida y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió en hielo y se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en columna y el sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro

(rendimiento: 7,0 g, 64%).

$^1$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 Hz).

**Ejemplo de referencia 107**

**2–cloro–3–fluoro–4–yodobenzonitrilo**

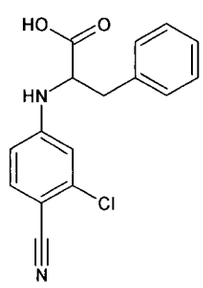



A una suspensión de yoduro de cobre (I) (9,24 g) en acetonitrilo (100 mL) se añadió nitrito de ter–butilo (90%, 6,95 g) a temperatura ambiente. Luego, una solución de 4–amino–2–cloro–3–fluorobenzonitrilo (6,9 g) en acetonitrilo (100 mL) se añadió gota a gota a 65 °C durante 1 h. La mezcla se agitó durante 2 h y se llevó 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 salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano→hexano/acetato de etilo = 4:1). El sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos (rendimiento: 7,1 g, 62%).

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

**Ejemplo de referencia 108**

**N–(3–cloro–4–cianofenil)fenilalanina**



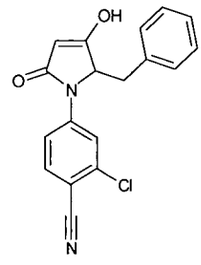
400

A una solución de 2–cloro–4–fluorobenzonitrilo (5,0 g) en dimetilsulfóxido (100 mL) se añadieron fenilalanina (6,37 g) y carbonato de cesio (13,6 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de llegar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo 3 veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio. Las capas acuosas se combinaron y acidificaron con ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento: 9,67 g, 100%).

$^1$H–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 Hz), 6,59 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,12–7,19 (2H, m), 7,27–7,35 (3H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz).

**Ejemplo de referencia 109**

**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 le añadió N,N'–carbonildiimidazol (1,29 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio y salmuera saturada y se secó sobre

401

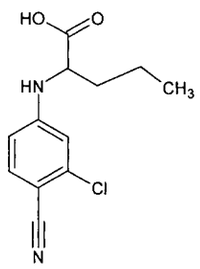
sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 min. Después de llegar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo 3 veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio. Las capas acuosas se combinaron y acidificaron con ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se recristalizó en tetrahidrofurano–hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro (rendimiento: 1,41 g, 65%).

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

Punto de fusión: 188–189 °C.

**Ejemplo de referencia 110**

**N–(3–cloro–4–cianofenil)norvalina**



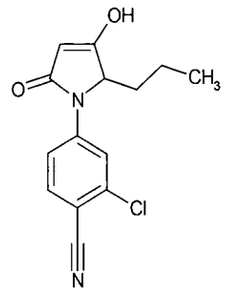

A una solución de 2–cloro–4–fluorobenzonitrilo (5,0 g) en dimetilsulfóxido (80 mL) se añadieron L–norvalina (4,52 g) y carbonato de cesio (13,6 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de llegar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio. Las capas acuosas se combinaron y acidificaron con ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de

magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento: 8,12 g, 100%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,3 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 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz).

**Ejemplo de referencia 111**

**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 la noche. Una solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (60 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 min. Después de llegar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio. Las capas acuosas se combinaron y acidificaron con ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para dar

403

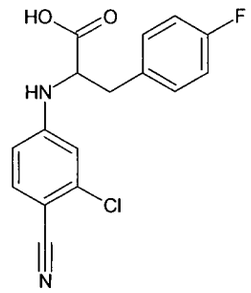
el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 1,89 g, 43%).

$^1$H–RMN (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 Hz), 5,03 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 1,9 Hz), 12,40 (1H, br.s.).

Punto de fusión: 156–158 °C.

**Ejemplo de referencia 112**

**N–(3–cloro–4–cianofenil)–4–fluorofenilalanina**



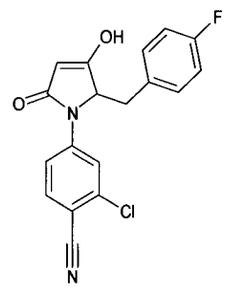

A una solución de 2–cloro–4–fluorobenzonitrilo (1,8 g) en dimetilsulfóxido (30 mL) se añadieron 4–fluorofenilalanina (2,54 g) y carbonato de cesio (4,90 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de llegar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio. Las capas acuosas se combinaron y acidificaron con ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento: 3,69 g, 100%).

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

**Ejemplo de referencia 113**

404

**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 la noche. Una solución acuosa al 5% de hidrógeno-sulfato de potasio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 5% de hidrógeno-sulfato de potasio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 min. Después de llegar a temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo-éter isopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 2,54 g, 64%).

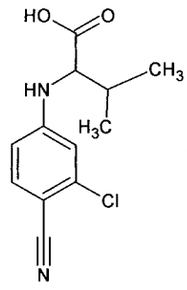
$^1$H-RMN (DMSO-$d_6$) δ: 2,99-3,20 (2H, m), 4,82 (1H, s), 5,24 (1H, t, J = 3,8 Hz), 6,74-6,86 (2H, m), 6,94-7,06 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,1 Hz), 12,52 (1H, br.s.).

Punto de fusión: 192-194 °C.

405

**Ejemplo de referencia 114**

**N–(3–cloro–4–cianofenil)valina**

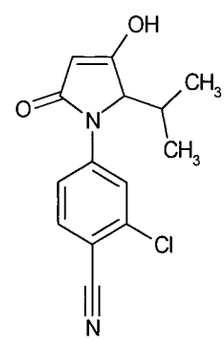


A una solución de 2–cloro–4–fluorobenzonitrilo (3,50 g) en dimetilsulfóxido (60 mL) se añadieron L–valina (3,16 g) y carbonato de cesio (9,53 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de llegar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio. Las capas acuosas se combinaron y acidificaron con ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento: 5,69 g, 100%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,07 (6H, t, J = 6,7 Hz), 2,16–2,31 (1H, m), 3,91–3,99 (1H, m), 4,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,7 Hz).

**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),

406

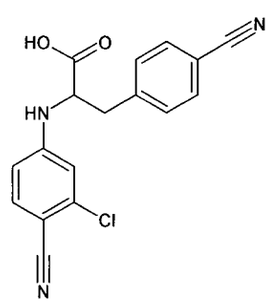
ácido de Meldrum (3,39 g) y 4–(N,N–dimetilamino)piridina (4,11 g) en tetrahidrofurano (70 mL) se añadió N,N'–carbonildiimidazol (4,36 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (70 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 min. Después de llegar a temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo–éter isopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 653 mg, 11%).

$^1$H–RMN (DMSO–$d_6$) δ: 0,65 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,12 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,01–2,16 (1H, m), 4,90 (1H, d, J = 2,6 Hz), 5,03 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,1 Hz), 12,33 (1H, br.s.).

Punto de fusión: 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 dimetilsulfóxido (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 la noche. Después de calentar hasta temperatura ambiente, se añadió

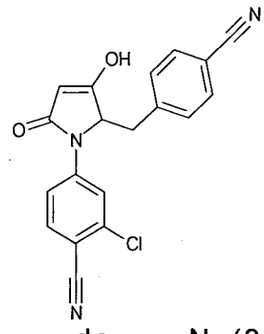
407

acetato de etilo y la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio. Las capas acuosas se combinaron y acidificaron con ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento: 1,57 g, 92%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 3,17–3,38 (2H, m), 4,41–4,51 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,24–7,30 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,5 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 la noche. Una solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 min.

408

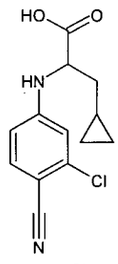
Después de llegar a temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo–éter isopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro (rendimiento: 578 mg, 34%).

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

Punto de fusión: 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 dimetilsulfóxido (20 mL) se añadieron 3–ciclopropil–L–alanina (1,00 g) y carbonato de cesio (3,28 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. Después de llegar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo dos veces con solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio. Las capas acuosas se combinaron y acidificaron con ácido cítrico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (rendimiento: 2,05 g, 100%).

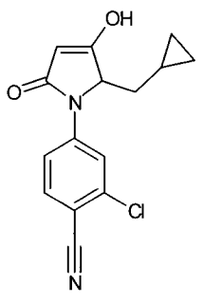
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,10–0,21 (2H, m), 0,47–0,58 (2H, m), 0,72–0,87 (1H, m), 1,71–1,92 (2H, m), 4,14–4,24 (1H, m), 4,95 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,3 Hz),

409

7,41 (1H, d, J = 8,5 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 la noche. Una solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 5% de hidrógeno–sulfato de potasio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (40 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 min. Después de llegar a temperatura ambiente, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo–éter isopropílico para dar el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro (rendimiento: 844 mg, 34%).

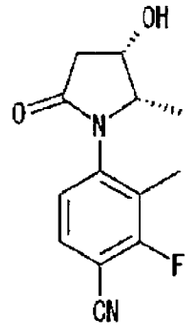
$^1$H–RMN (DMSO–$d_6$) δ: –0,40 a –0,29 (1H, m), –0,10 a 0,02 (1H, m), 0,15–0,45 (3H, m), 1,64–1,81 (2H, m), 5,04 (1H, t, J = 3,8 Hz), 5,08 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,1 Hz), 12,39 (1H, s).

Punto de fusión: 152–154 °C.

410

**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–(ter–butildimetilsililoxi)–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 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se recristalizó en hexano–acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 139 mg, 62%).

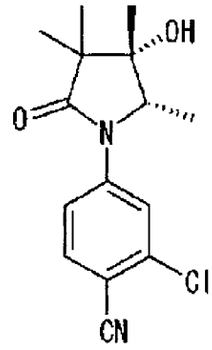
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,80 (1H, d, J = 4,2 Hz), 2,20 (3H, d, J = 2,7 Hz), 2,60 (1H, dd, J = 17,4, 2,3 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 17,4, 5,7 Hz), 4,15–4,26 (1H, m), 4,54–4,61 (1H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,45–7,55 (1H, m).

Punto de fusión: 114–115 °C.

411

**Ejemplo 2**

**rac–2–cloro–4–[(2R,3R)–3–hidroxi–2,3,4,4–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 reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta –78 °C, se añadieron 3 mol/L de solución de bromuro de metilmagnesio–éter (0,89 mL) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de 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 salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se recristalizó en hexano–acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 29 mg, 30%).

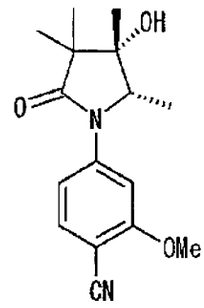
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, s), 1,25 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,25 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,41 (1H, s), 4,11 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Punto de fusión: 161–163 °C.

**Ejemplo 3**

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

412



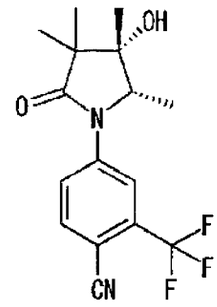

Usando 2–metoxi–4–(3,3,5–trimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)benzonitrilo (100 mg) y solución de bromuro de metilmagnesio–THF (3,67 mL, 1,0 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 96 mg, 90%).

$^1$H–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 Hz), 7,26 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Punto de fusión: 134–135 °C.

**Ejemplo 4**

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




Usando 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, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 77 mg, 73%).

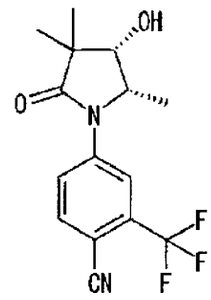
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, s), 1,26 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,26 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,47 (1H, s), 4,18 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Punto de fusión: 197–199 °C.

413

**Ejemplo 5**

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



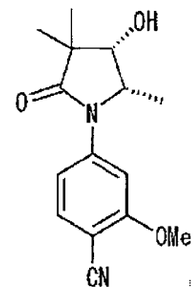
Una solución de 2–(trifluorometil)–4–(3,3,5–trimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)benzonitrilo (50 mg) en THF (5 mL) se enfrió hasta –78 °C, se añadió solución de tri(sec–butil)borhidruro de litio–THF (0,242 mL, 1 mol/L) y la mezcla se agitó a –78 °C durante 30 min. Se agregó agua a la mezcla de reacción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

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

Punto de fusión: 120,5–121,5 °C.

**Ejemplo 6**

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



Usando 2–metoxi–4–(3,3,5–trimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–

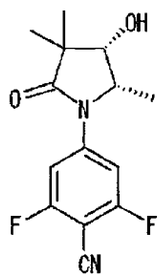
il)benzonitrilo (100 mg) y solución de tri(sec–butil)borhidruro de litio–THF (0,551 mL, 1 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 75 mg, 74%).

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

Punto de fusión: 130–132 °C.

**Ejemplo 7**

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



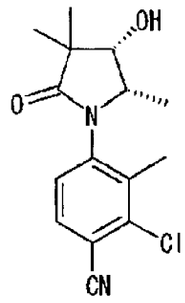

Usando 2,6–difluoro–4–(3,3,5–trimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)benzonitrilo (100 mg) y solución de tri(sec–butil)borhidruro de litio–THF (0,539 mL, 1 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 67 mg, 67%).

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

Punto de fusión: 139,5–140,5 °C.

**Ejemplo 8**

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



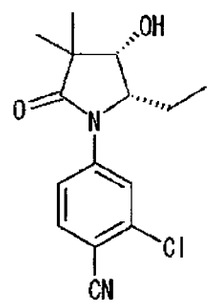

Usando 2–cloro–3–metil–4–(3,3,5–trimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)benzonitrilo (23 mg) y solución de tri(sec–butil)borhidruro de litio–THF (0,119 mL, 1 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 15 mg, 66%).

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

Punto de fusión: 219–221 °C.

**Ejemplo 9**

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




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

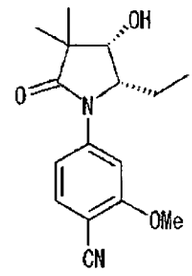
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,20 (3H, s), 1,32

(3H, s), 1,60–1,84 (3H, m), 4,04–4,15 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Punto de fusión: 166–168 °C.

**Ejemplo 10**

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



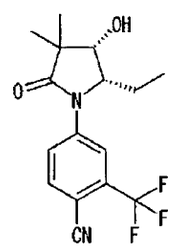

Usando 4–(5–etil–3,3–dimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)–2–metoxibenzonitrilo (120 mg) y solución de tri(sec–butil)borhidruro de litio–THF (0,629 mL, 1 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 93 mg, 77%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,5 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 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Punto de fusión: 143,4–145 °C.

**Ejemplo 11**

**rac–4–[(4R,5R)–5–etil–4–hidroxi–3,3–dimetil–2–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**




Usando 4–(5–etil–3,3–dimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)–2–(trifluorometil)benzonitrilo (120 mg) y solución de tri(sec–butil)borhidruro de litio–THF (0,555 mL, 1 mol/L) y de la misma

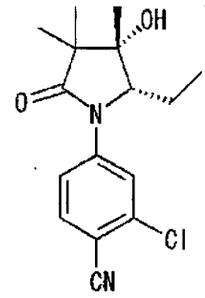
manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 76 mg, 63%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,5 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 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Punto de fusión: 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**



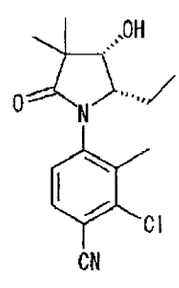

Usando 2–cloro–4–(5–etil–3,3–dimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)benzonitrilo (48 mg) y solución de bromuro de metilmagnesio–THF (1,65 mL, 1,0 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 27 mg, 53%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,6 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 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Punto de fusión: 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**



418

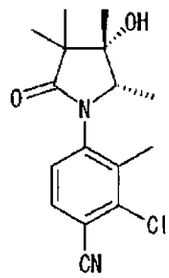
Usando 2–cloro–4–(5–etil–3,3–dimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)–3–metilbenzonitrilo (310 mg) y solución de tri(sec–butil)borhidruro de litio–THF (1,53 mL, 1 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 211 mg, 68%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,13–1,51 (8H, m), 1,72 (1H, d, J = 4,2 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 Hz).

Punto de fusión: 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**



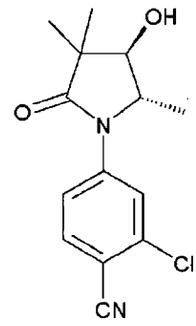

Usando 2–cloro–3–metil–4–(3,3,5–trimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)benzonitrilo (40 mg) y solución de bromuro de metilmagnesio–THF (1,38 mL, 1,0 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 24 mg, 57%).

$^1$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).

Punto de fusión: 174,5–175,5 °C.

**Ejemplo 15**

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



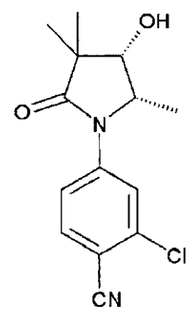

A una solución de rac–2–cloro–4–[(4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo (121 mg) en THF (5,5 mL) se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio–THF (0,5 mL, 1 mol/L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Se agregó agua a la mezcla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

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

Punto de fusión: 163–164 °C.

**Ejemplo 16**

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



420

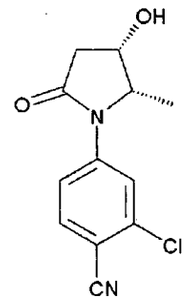
Usando rac–2–cloro–4–[(4R,5R)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo (400 mg) y solución de fluoruro de tetrabutilamonio–THF (3 mL, 1 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 15, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: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

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,32 (3H, d, J = 6,6 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).

Punto de fusión: 143–144 °C.

**Ejemplo 17**

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




Usando 2–cloro–4–[(4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–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, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 690 mg, 62%).

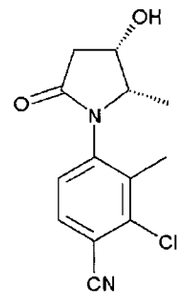
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,32 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,00 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 17,4, 5,4 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 17,4, 6,6 Hz), 4,30–4,42 (1H, m), 4,56–4,65 (1H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,7,1,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Punto de fusión: 161–162 °C.

421

**Ejemplo 18**

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



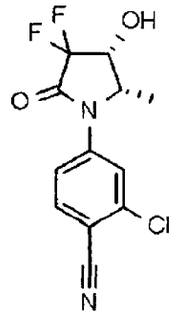
Usando 2–cloro–4–[(4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–5–metil–2–oxopirrolidin–1–il]–3–metilbenzonitrilo (500 mg) y solución de fluoruro de tetrabutilamonio–THF (1,4 mL, 1 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 15, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 210 mg, 44%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,90 (1H, d, J = 4,2 Hz), 2,32 (3H, s), 2,59 (1H, dd, J = 17,4, 2,1 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 17,4, 5,7 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 Hz).

Punto de fusión: 172–173 °C.

**Ejemplo 19**

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



Usando 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(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (113 mg) y carbonato de cesio

422

(1,18 g) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento: 34,2 mg, 5%).

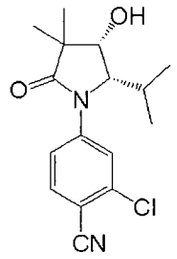
$^1$H–RMN (DMSO–$d_6$) δ: 1,38 (3H, d, J = 5,3 Hz), 2,79 (1H, brs), 4,36–4,72 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,85 (1H, d, J = 1,7 Hz).

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

Punto de fusión: 126–127 °C.

**Ejemplo 20**

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




Usando 2–cloro–4–(5–isopropil–3,3–dimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)benzonitrilo (300 mg) y solución de tri(sec–butil)borhidruro de litio–THF (1,48 mL, 1 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 209 mg, 69%).

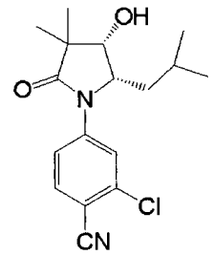
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,90 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,06 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,19 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,63 (1H, d, J = 5,3 Hz), 2,24–2,46 (1H, m), 4,07–4,26 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Punto de fusión: 119–121 °C.

423

**Ejemplo 21**

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



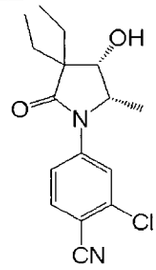

Usando 2–cloro–4–(5–isobutil–3,3–dimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)benzonitrilo (620 mg) y solución de tri(sec–butil)borhidruro de litio–THF (2,92 mL, 1 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 363 mg, 58%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,03 (3H, d, J = 6,4 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 Hz), 4,21–4,33 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Punto de fusión: 224–226 °C.

**Ejemplo 22**

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




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

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,30 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,57–1,95 (5H, m), 4,16 (1H, t, J = 5,3

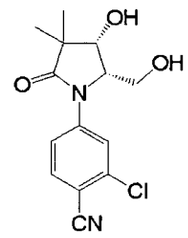
424

Hz), 4,34–4,45 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,63–7,69 (2H, m).

Punto de fusión: 166–168 °C.

**Ejemplo 23**

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



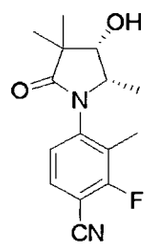

Usando 2–cloro–4–[5–(hidroximetil)–3,3–dimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il]benzonitrilo (80 mg) y solución de tri(sec–butil)borhidruro de litio–THF (0,82 mL, 1 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 45,4 mg, 56%).

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

Punto de fusión: 142–143 °C.

**Ejemplo 24**

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




Usando 2–fluoro–3–metil–4–(3,3,5–trimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)benzonitrilo (60 mg) y solución de tri(sec–butil)borhidruro de litio–THF (0,33 mL, 1 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros

425

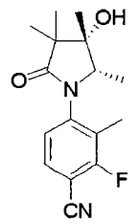
(rendimiento: 41,4 mg, 69%).

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

Punto de fusión: 177–178 °C.

**Ejemplo 25**

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



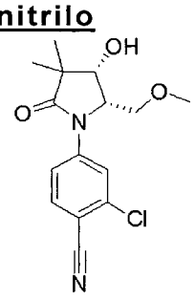

Usando 2–fluoro–3–metil–4–(3,3,5–trimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il)benzonitrilo (60 mg) y solución de bromuro de metilmagnesio–THF (2,19 mL, 1,0 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 40 mg, 63%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,02 (3H, d, J = 6,4 Hz), 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 = 7,6 Hz).

Punto de fusión: 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**




Usando 2–cloro–4–[5–(metoximetil)–3,3–dimetil–2,4–dioxopirrolidin–1–il]benzonitrilo (170 mg) y solución de tri(sec–

426

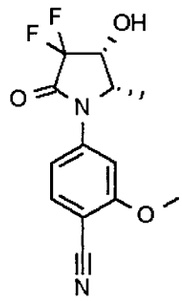
butil)borhidruro de litio–THF (0,83 mL, 1 mol/L) y de la misma manera que en el Ejemplo 5, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 142 mg, 83%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, s), 1,29 (3H, s), 2,84 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,31 (3H, s), 3,62–3,75 (2H, m), 4,27 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,39–4,48 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Punto de fusión: 130,5–131,5 °C.

**Ejemplo 27**

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

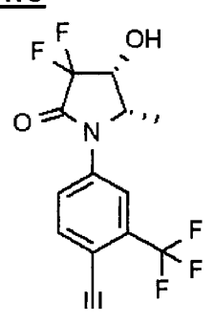


Usando 4–bromo–2–metoxibenzonitrilo (2,34 g), (4R,5S)–3,3–difluoro–4–hidroxi–5–metilpirrolidin–2–ona (2,00 g), 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (976 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (504 mg) y carbonato de cesio (5,30 g) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se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

$^1$H–RMN (DMSO–$d_6$) δ: 1,16 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,94 (3H, s), 4,50–4,81 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 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**



927

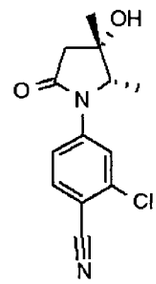
Usando 2–trifluorometil–4–yodobenzonitrilo (1,64 g), (4R,5S)–3,3–difluoro–4–hidroxi–5–metilpirrolidin–2–ona (1,00 g), 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (488 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (303 mg) y carbonato de cesio (2,54 g) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia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

$^1$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).

Punto de fusión: 128–131 °C.

**Ejemplo 29**

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




Usando 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(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (125 mg) y carbonato de cesio (1,31 g) y de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 18, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 431 mg, 60%).

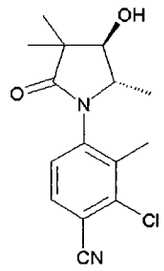
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,28 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,52 (3H, s), 2,01 (1H, s), 2,63 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,79 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,07 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,70 (1H, s).

Punto de fusión: 93–99 °C.

428

**Ejemplo 30**

**rac–2–cloro–4–[(4R,5S)–4–hidroxi–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il]–3–metilbenzonitrilo**



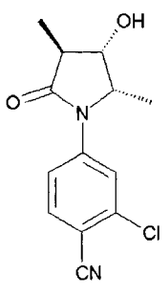

A una solución de rac–4–[(4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il]–2–cloro–3–metilbenzonitrilo (103 mg) en THF (5 mL) se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio–THF (1,00 mL, 1 mol/L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/1→1/3) y se recristalizó en hexano–acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 41,4 mg, 28,4%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,11–1,25 (3H, m), 1,14 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,31 (3H, s), 1,93 (1H, d, J = 5,9 Hz), 2,27 (3H, s), 3,73–3,91 (2H, m), 7,03–7,18 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Punto de fusión: 148–149 °C.

**Ejemplo 31**

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



429

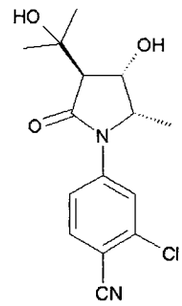
Una solución de diisopropilamina (0,150 mL) en THF (7 mL) se enfrió hasta –78 °C y una solución de n–butil–litio–hexano (0,648 mL, 1,6 mol/L) se añadió gota a gota. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Posteriormente, una solución de 2–cloro–4–[(2S,3S)–3–hidroxi–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo (100 mg) en THF (2,5 mL) se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 30 min. Se agregó yoduro de metilo (0,124 mL) gota a gota a –78 °C y la mezcla luego se agitó de –10 °C a –78 °C durante 30 min. Se agregó ácido acético (1,0 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 44,4 mg, 42,0%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) 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 = 1,2 Hz).

Punto de fusión: 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 una solución de n–butil–litio–hexano (0,648 mL,

430

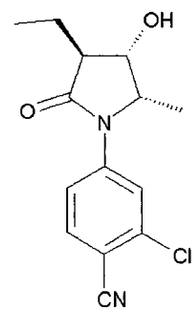
1,6 mol/L) se añadió gota a gota. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Posteriormente, una solución de 2–cloro–4–[(2S,3S)–3–hidroxi–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo (100 mg) en THF (1,5 mL) se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 30 min. Se agregó acetona (0,124 mL) gota a gota a –78 °C y la mezcla luego se agitó de –20 °C a —78 °C durante 40 min. Se agregó ácido acético (1,0 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 30,1 mg, 24,5%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,32 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,37 (3H, s), 1,49 (3H, s), 2,72 (1H, d, J = 3,4 Hz), 2,81 (1H, d, J = 9,6 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 Hz).

Punto de fusión: 131–132 °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 una solución de n–butil–litio–hexano (0,650 mL,

431

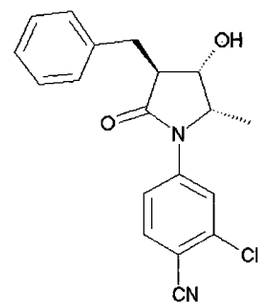
1,6 mol/L) se añadió gota a gota. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Posteriormente, una solución de 2–cloro–4–[(2S,3S)–3–hidroxi–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo (100 mg) en THF (2,0 mL) se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 1 h. Se agregó yodoetano (0,150 mL) gota a gota a –78 °C y la mezcla luego se agitó de —78 °C a –30 °C durante 1 h. Se agregó ácido acético (1,0 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 20/1→ 1/4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 6,7 mg, 6,0%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,0 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 Hz).

Punto de fusión: 109–110 °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 una solución de n–butil–litio–hexano (0,648 mL, 1,6 mol/L) se añadió gota a gota. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Posteriormente,

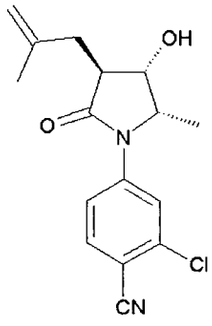
una solución de 2–cloro–4–[(2S,3S)–3–hidroxi–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo (100 mg) en THF (2,5 mL) se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 30 min. Una solución de bromuro de bencilo (0,16 mL) en THF (1,5 mL) se añadió gota a gota a –78 °C y la mezcla luego se agitó de —78 °C a –30 °C durante 1 h. Se agregó ácido acético (1,0 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/1 → 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 40,8 mg, 30,0%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,25 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 (1H, d, J = 4,2 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 Hz).

Punto de fusión: 99–101 °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 una solución de n–butil–litio–hexano (1,26 mL, 1,6 mol/L) se añadió gota a gota. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Posteriormente, una solución de 2–cloro–4–[(2S,3S)–3–hidroxi–2–

433.

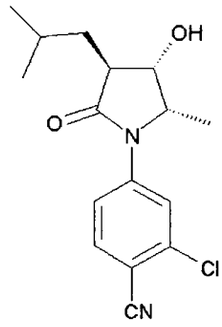
metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo (200 mg) en THF (4,0 mL) se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 1 h. Se añadió 3–bromo–2–metilpropeno (0,10 mL) gota a gota a –78 °C y la mezcla luego se agitó de —78 °C a –10 °C durante 1 h. Se agregó ácido acético (1,0 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1 → 1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 111,8 mg, 46,1%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,32 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,84 (3H, s), 2,10 (1H, d, J = 3,6 Hz), 2,22 (1H, dd, J = 14,0, 10,4 Hz), 2,68–2,80 (1H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 10,4, 8,3, 4,2 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 Hz).

Punto de fusión: 110–112 °C.

**Ejemplo 36**

**2–cloro–4–[(2S,3S,4S)–3–hidroxi–4–isobutil–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**




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/fibroína (12,0 mg) y la mezcla se agitó durante 48 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de

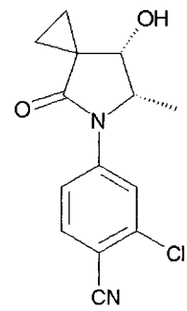
434

sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/1→1/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (rendimiento: 4,3 mg, 19,1%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,97–1,02 (6H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,4 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 Hz), 4,19–4,43 (2H, m), 7,54–7,72 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 1,9 Hz).

**Ejemplo 37**

**rac–2–cloro–4–[(6R,7R)–7–hidroxi–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]benzonitrilo**




A una solución de rac–4–((6R,7R)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[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 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 1/0→3/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 32,3 mg, 32,5%).

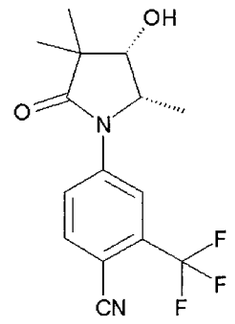
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,93–1,08 (1H, m), 1,17–1,37 (3H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,61–1,72 (1H, m), 4,34 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,39–4,45 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 134–136 °C.

435

**Ejemplo 38**

**4–[(4S,5S)–4–hidroxi–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**




A una solución de 4–((4S,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–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 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/3) y se recristalizó en hexano–acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 38,9 mg, 22,9%).

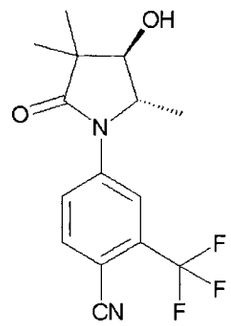
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, s), 1,31–1,36 (6H, m), 1,80 (1H, d, J = 5,1 Hz), 4,12 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,42–4,53 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Punto de fusión: 120–121 °C.

436

**Ejemplo 39**

**4–[(4R,5S)–4–hidroxi–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**



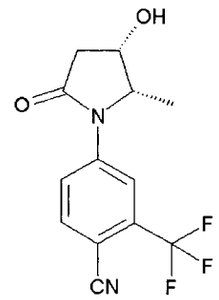

A una solución mixta de 4–[(4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il)]–2–(trifluorometil)benzonitrilo (391,7 mg) en THF (12 mL) y metanol (12 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (12,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se añadió a carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 203,6 mg, 66%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,39 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,98 (1H, d, J = 5,8 Hz), 3,82 (1H, t, J = 5,8 Hz), 3,96–4,09 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,1 Hz).

437

**Ejemplo 40**

**4–[(2S,3S)–3–hidroxi–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**

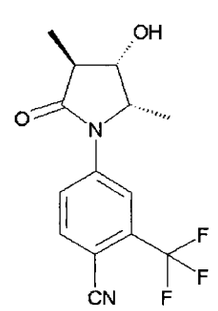


A una solución de 4–[(2S,3S)–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo (5,61 g) en THF (50 mL) se añadió solución de fluoruro de tetrabutilamonio–THF (20,0 mL, 1 mol/L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se añadió al agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 1,42 g, 35%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,34 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,84 (1H, d, J = 4,7 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 17,4, 5,4 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 17,4, 6,8 Hz), 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 solución de n–butil–litio–hexano

438

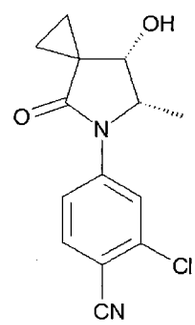
(3,64 mL, 1,6 mol/L) gota a gota. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Posteriormente, una solución de 4–[(2S,3S)–3–hidroxi–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo (661 mg) en THF (5,0 mL) se añadió gota a gota y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 1 h. Se añadió yodometano (0,75 mL) gota a gota a –78 °C y la mezcla luego se agitó a –78 °C durante 1 h. Se agregó ácido acético (3,0 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 442,9 mg, 63,7%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,34 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,95–2,06 (1H, m), 2,64–2,81 (1H, m), 4,21 (1H, ddd, J = 9,2, 7,2, 5,4 Hz), 4,35–4,51 (1H, m), 7,77–7,87 (1H, m), 7,90–8,00 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Punto de fusión: 82–85 °C.

**Ejemplo 42**

**2–cloro–4–[(6S,7S)–7–hidroxi–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]benzonitrilo**




A una solución de 4–[(6S,7S)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–clorobenzonitrilo (89,0 mg) en un solvente mixto de THF (6 mL) y metanol (6 mL) se

439

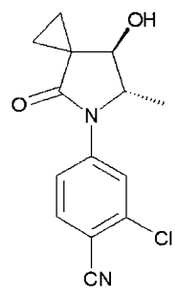
añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (4,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se añadió a carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se recristalizó en hexano–acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 48,7 mg, 66%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,93–1,08 (1H, m), 1,17–1,37 (3H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,61–1,72 (1H, m), 4,34 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,39–4,45 (1H, m), 7,51 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 164–166 °C.

**Ejemplo 43**

**2–cloro–4–[(6S,7R)–7–hidroxi–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]benzonitrilo**




A una solución de 4–[(6S,7R)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–clorobenzonitrilo (65,7 mg) en un solvente mixto de THF (6 mL) y metanol (6 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (4,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

440

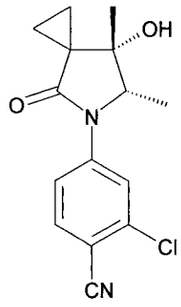
cromatografía en columna de gel de sílice y se recristalizó en hexano–acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 42,0 mg, 90%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,07–1,47 (4H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,85–1,95 (1H, m), 3,77 (1H, d, J = 3,8 Hz), 4,33 (1H, q, J = 6,6 Hz), 7,59–7,71 (2H, m), 7,99–8,01 (1H, m).

Punto de fusión: 169–172 °C.

**Ejemplo 44**

**2–cloro–4–[(6S,7S)–7–hidroxi–6,7–dimetil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]benzonitrilo**




A una solución de 2–cloro–4–[(6S)–6–metil–4,7–dioxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]benzonitrilo (35 mg) en tetrahidrofurano (6,0 mL) se añadió gota a gota solución de 1 mol/L–bromuro de metilmagnesio/tetrahidrofurano (1,3 mL) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

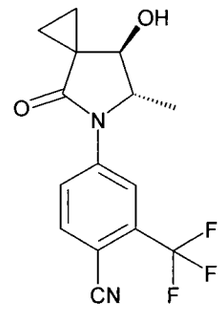
El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo = 10/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 27,5 mg, 74%).

$^1$H–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 Hz), 1,44 (1H, s), 4,14 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 150–152 °C.

**Ejemplo 45**

**4–[(6S,7R)–7–hidroxi–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**




A una solución de 4–[(6S,7R)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo (670 mg) en tetrahidrofurano (12 mL)–metanol (6 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 381,9 mg, 78%).

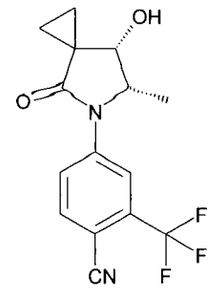
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,08–1,24 (2H, m), 1,41 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,31–1,45 (2H, m), 1,91 (1H, d, J = 1,7 Hz), 3,80 (1H, d, J = 4,7 Hz), 4,39 (1H, q, J = 6,7 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1H, s).

Punto de fusión: 109–110 °C.

942

**Ejemplo 46**

**4–[(6S,7S)–7–hidroxi–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**



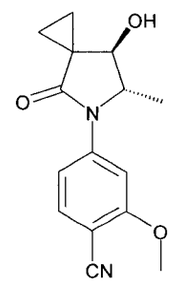

A una solución de 4–[(6S,7S)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo (309,4 mg) en tetrahidrofurano (3 mL)–metanol (3 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 152,3 mg, 67%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,97–1,10 (1H, m), 1,20–1,36 (3H, m), 1,37 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,66 (1H, d, J = 6,4 Hz), 4,36 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,48–4,61 (1H, m), 7,76–7,88 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 155–156 °C.

**Ejemplo 47**

**4–[(6S,7R)–7–hidroxi–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–metoxibenzonitrilo**



443

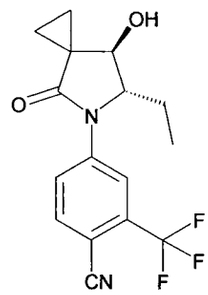
A una solución de 4–[(6S,7R)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–metoxibenzonitrilo (320 mg) en tetrahidrofurano (8 mL)–metanol (8 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 49,7 mg, 22%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,10–1,21 (2H, m), 1,30–1,42 (2H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,78 (1H, d, J = 5,1 Hz), 3,77 (1H, d, J = 5,1 Hz), 3,93 (3H, s), 4,31–4,41 (1H, m), 6,90 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 167–169 °C.

**Ejemplo 48**

**4–[(6S,7R)–6–etil–7–hidroxi–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**




A una solución de 4–[(6S,7R)–7–(ter–butildimetilsililoxi)–6–etil–4–oxo–5–azaespiro[2.4]hept–5–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo (433,7 mg) en tetrahidrofurano (6 mL)–metanol (12 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre

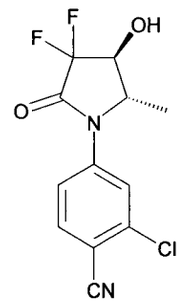
sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 266,1 mg, 83%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,5 Hz), 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 = 4,9 Hz), 4,25 (1H, dd, J = 8,9,2,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 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 cinc (12 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (34 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo = 30/1→1/2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 75 mg, 90%).

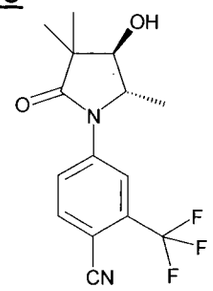
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,44 (3H, dd, J = 6,6, 1,5 Hz), 2,38–2,46 (1H, m), 4,15–4,23 (1H, m), 4,23–4,30 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,1 Hz).

945

Punto de fusión: 133–139 °C.

**Ejemplo 50**

**4–[(4R,5S)–4–hidroxi–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**

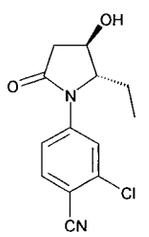



A una solución de 4–[(4R,5S)–4–(ter–butildimetilsililoxi)–3,3,5–trimetil–2–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo (391,7 mg) en tetrahidrofurano (12 mL)–metanol (12 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (12 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 203,6 mg, 71%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,39 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,98 (1H, d, J = 5,8 Hz), 3,82 (1H, t, J = 5,8 Hz), 3,96–4,09 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,1 Hz).

**Ejemplo 51**

**2–cloro–4–[(2S,3R)–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**




A una solución de 4–[(2S,3R)–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–clorobenzonitrilo (366 mg) en

446

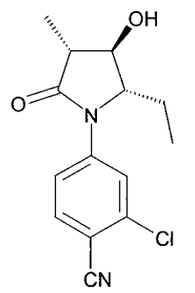
tetrahidrofurano (5 mL)–metanol (5 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo = 10/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 221,2 mg, 87%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,5 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 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 18,0, 5,9 Hz), 4,08 (1H, dd, J = 9,3, 3,0 Hz), 4,32–4,40 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 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 solución de n–butil–litio–hexano (0,885 mL, 1,6 mol/L) gota a gota y la mezcla se agitó durante 1 h. Una solución de 2–cloro–4–[(2S,3R)–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo (145,5 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a –78 °C durante 1 h. Una solución de yodometano (0,176 mL) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió gota a gota a –78 °C y la mezcla se agitó a –78 °C durante 30 min y a 0 °C durante 30 min. Se agregó

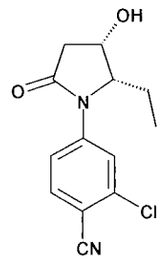
agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 50/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 57,0 mg, 37%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,90 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,39 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,48–1,65 (1H, m), 1,80–1,95 (1H, m), 2,25 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,55–2,67 (1H, m), 3,89–3,99 (2H, m), 7,42 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Punto de fusión: 120–123 °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–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–clorobenzonitrilo (550 mg) en tetrahidrofurano (3 mL)–metanol (3 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo = 10/1→1/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 93,3 mg, 24%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,69–1,82 (3H, m), 2,67 (1H, dd, J = 16,8,3,9 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 16,8,6,9 Hz), 4,06–4,18 (1H, m), 4,62–4,73 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,59–7,72

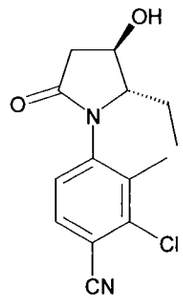
448

(2H, m).

Punto de fusión: 138–140 °C.

**Ejemplo 54**

**2–cloro–4–[(2S,3R)–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]–3–metilbenzonitrilo**



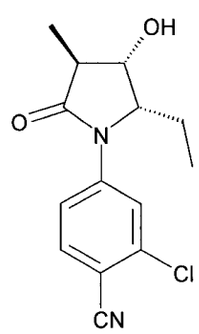

A una solución de 4–[(2S,3R)–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–cloro–3–metilbenzonitrilo (650 mg) en tetrahidrofurano (20 mL)–metanol (10 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo = 10/1→1/9) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 227,1 mg, 49%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 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, 2,4 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 17,6, 6,2 Hz), 3,69–3,82 (1H, m), 4,31–4,41 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Punto de fusión: 153–155 °C.

**Ejemplo 55**

**2–cloro–4–[(2S,3S,4S)–2–etil–3–hidroxi–4–metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**



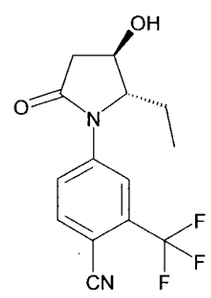
A una solución de diisopropilamina (0,111 mL) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota solución de n–butil–litio–hexano (0,472 mL, 1,6 mol/L) a –78 °C, la mezcla se agitó durante 1 h y una solución de 2–cloro–4–[(2S,3S)–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo (80 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a –78 °C durante 30 min, se añadió yodometano (0,100 mL) gota a gota a –78 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se agregó ácido acético (0,500 mL) gota a gota a la mezcla de 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 a 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 en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 10,8 mg, 13%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,30 (3H, d, J = 7,2 Hz), 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 = 8,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,86 (1H, s).

Punto de fusión: 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–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo (1,32 g) en tetrahidrofurano (30 mL)–etanol (15 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura

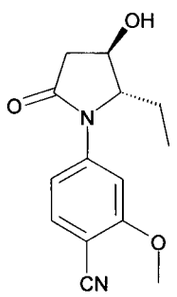
ambiente durante 18 h. Se añadió carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo = 6/1→1/9) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 507,3 mg, 53%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,5 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 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 18,0, 5,9 Hz), 4,08 (1H, dd, J = 9,3,3,0 Hz), 4,32–4,40 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 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–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–metoxibenzonitrilo (1,04 g) en tetrahidrofurano (30 mL)–etanol (15 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo = 5/1→0/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 528,3 mg, 73%).

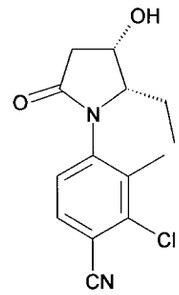
451

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,40–1,61 (1H, m), 1,70–1,87 (1H, m), 2,01 (1H, d, J = 4,2 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 18,0, 1,3 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 18,0, 6,0 Hz), 3,94 (3H, s), 4,08 (1H, dd, J = 9,3,2,8 Hz), 4,30–4,39 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,1 Hz)

Punto de fusión: 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–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–cloro–3–metilbenzonitrilo (134,5 mg) en tetrahidrofurano (10 mL)–metanol (5 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo = 10/1→1/4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 66,2 mg, 69%).

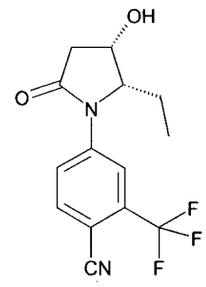
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29–1,50 (1H, m), 1,55–1,77 (1H, m), 1,72 (1H, brs), 2,32 (3H, brs), 2,58 (1H, d, J = 17,4 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 17,4, 5,3 Hz), 3,84–4,05 (1H, m), 4,57–4,68 (1H, m), 6,99–7,17 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Punto de fusión: 142–146 °C.

452

**Ejemplo 59**

**4–[(2S,3S)–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**




A una solución de 4–[(2S,3S)–3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–etil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo (7,76 g) en tetrahidrofurano (60 mL)–etanol (30 mL) se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (60 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:hexano/acetato de etilo = 50/1→1/4) y el sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 2,36 g, 42%).

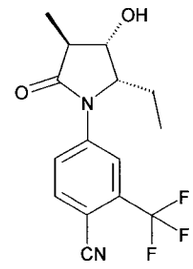
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,70–1,86 (3H, m), 2,70 (1H, dd, J = 17,4, 4,0 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 17,4, 6,6 Hz), 4,15–4,24 (1H, m), 4,66–4,75 (1H, m), 7,73 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 111–112 °C.

453

**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 gota a gota solución de n–butil–litio–hexano (2,56 mL, 1,6 mol/L) a –78 °C, la mezcla se agitó durante 1 h y una solución de 4–[(2S,3S)–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo (490 mg) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a –78 °C durante 30 min, se añadió yodometano (0,510 mL) gota a gota a –78 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/4) y luego se purificó por cromatografía en gel de sílice básica (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 66,5 mg, 13%).

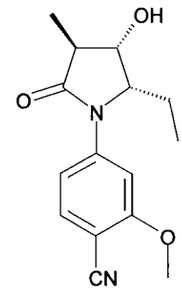
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,32 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,64–1,81 (1H, m), 1,83–2,00 (2H, m), 2,62–2,82 (1H, m), 4,19–4,37 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 113–119 °C.

454

**Ejemplo 61**

**4–[(2S,3S,4S)–2–etil–3–hidroxi–4–metil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–metoxibenzonitrilo**



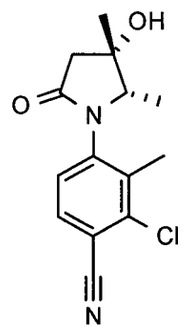

A una solución de diisopropilamina (0,291 mL) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió gota a gota solución de n–butil–litio–hexano (1,24 mL, 1,6 mol/L) a –78 °C, la mezcla se agitó durante 1 h y una solución de 4–[(2S,3S)–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]–2–metoxibenzonitrilo (206,5 mg) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a –78 °C durante 30 min, se añadió yodometano (0,247 mL) gota a gota a –78 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 30/1→1/4) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (rendimiento: 108,8 mg, 50%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,31 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,62–1,82 (1H, m), 1,81–2,00 (1H, m), 1,91 (1H, d, J = 5,1 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 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Punto de fusión: 78–81 °C.

**Ejemplo 62**

**2–cloro–4–[(2S,3S)–3–hidroxi–2,3–dimetil–5–oxopirrolidin–1–il]–3–metilbenzonitrilo**



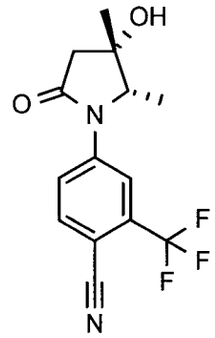

Una solución de 2–cloro–4–yodo–3–metilbenzonitrilo (1,29 g), (4S,5S)–4–hidroxi–4,5–dimetilpirrolidin–2–ona (500 mg), 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (343 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (177 mg) y carbonato de cesio (1,86 g) en 1,4–dioxano (4 mL) se selló herméticamente y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 h usando un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 30→70%, gel de sílice básica eluyente:acetato de etilo/hexano = 30→80%) y el sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 603 mg, 56%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,05 (3H, d, J = 6,6 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 Hz).

Punto de fusión: 164–171 °C.

**Ejemplo 63**

**4–[(2S,3S)–3–hidroxi–2,3–dimetil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**



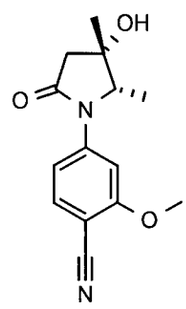
Usando 4–yodo–2–(trifluorometil)benzonitrilo (958 mg), (4S,5S)–4–hidroxi–4,5–dimetilpirrolidin–2–ona (500 mg), 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (286 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (148 mg) y carbonato de cesio (1,55 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 508 mg, 52%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,54 (3H, s), 1,93 (1H, s), 2,65 (1H, d, J = 17,2 Hz), 2,82 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,14 (1H, q, J = 6,6 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,92 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Punto de fusión: 134–137 °C (acetato de etilo/hexano).

**Ejemplo 64**

**4–[(2S,3S)–3–hidroxi–2,3–dimetil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–metoxibenzonitrilo**



Usando 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(dibencilidenacetona)dipaladio(0)

457

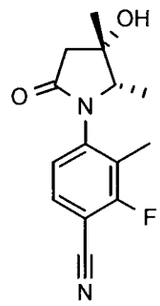
(148 mg) y carbonato de cesio (1,55 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (rendimiento: 410 mg, 48%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,27 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,52 (3H, s), 1,97 (1H, s), 2,63 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,79 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,93 (3H, s), 4,08 (1H, q, J = 6,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz).

LCMS (m/z): 261 $(M+H)^+$.

**Ejemplo 65**

**2–fluoro–4–[(2S,3S)–3–hidroxi–2,3–dimetil–5–oxopirrolidin–1–il]–3–metilbenzonitrilo**




Usando 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(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (103 mg) y carbonato de cesio (1,08 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 376 mg, 63%).

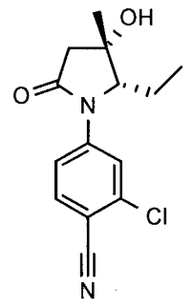
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,51 (3H, s), 1,81 (1H, s), 2,20 (3H, d, J = 2,5 Hz), 2,66–2,66 (2H, m), 3,99 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,1, 7,0 Hz).

Punto de fusión: 138–141 °C (acetato de etilo/hexano).

458

**Ejemplo 66**

**2–cloro–4–[(2S,3S)–2–etil–3–hidroxi–3–metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**



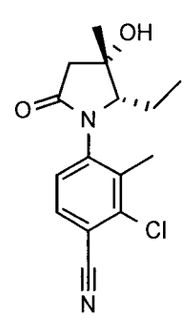
Usando 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (459 mg), (4S,5S)–5–etil–4–hidroxi–4–metilpirrolidin–2–ona (350 mg), 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (180 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (93 mg) y carbonato de cesio (929 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 318 mg, 56%).

$^1$H–RMN ($CD_3SOCD_3$) δ: 0,86 (3H, dd, J = 7,6, 7,4 Hz), 1,38 (3H, s), 1,44–1,64 (1H, m), 1,66–1,84 (1H, m), 2,49 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,69 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 7,7,3,4 Hz), 5,30 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Punto de fusión: 144–146 °C (acetato de etilo/hexano).

**Ejemplo 67**

**2–cloro–4–[(2S,3S)–2–etil–3–hidroxi–3–metil–5–oxopirrolidin–1–il]–3–metilbenzonitrilo**



Usando 2–cloro–4–yodo–3–metilbenzonitrilo (565 mg),

459

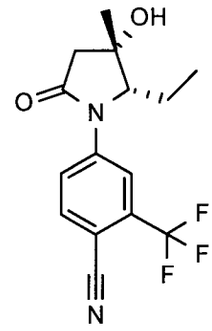
(4S,5S)–5–etil–4–hidroxi–4–metilpirrolidin–2–ona (350 mg), 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (180 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (93 mg) y carbonato de cesio (929 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 132 mg, 22%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,87 (3H, dd, J = 7,6 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 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Punto de fusión: 156–158 °C (acetato de etilo/hexano).

**Ejemplo 68**

**4–[(2S,3S)–2–etil–3–hidroxi–3–metil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**




Usando 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(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (93 mg) y carbonato de cesio (929 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento: 422 mg, 66%).

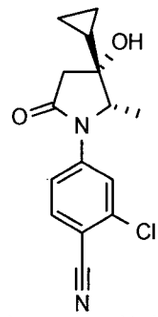
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,00 (3H, dd, J = 7,6, 7,4 Hz), 1,59 (3H, s), 1,71 (1H, dddd, J = 14,7, 7,6, 7,4, 3,2 Hz), 1,78 (1H, s), 1,91 (1H, dddd, J = 15,0, 14,7, 7,6, 7,4 Hz), 2,63 (1H, d, J = 17,2 Hz), 2,89 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 7,7,3,4 Hz), 7,75–7,91 (2H, m), 7,99 (1H, s).

460

Punto de fusión: 137–139 °C (acetato de etilo/hexano).

**Ejemplo 69**

**2–cloro–4–[(2S,3R)–3–ciclopropil–3–hidroxi–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**



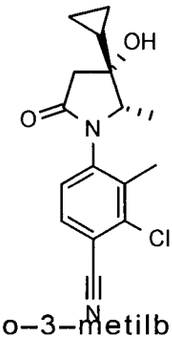
Usando 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (424 mg), (4R,5S)–4–ciclopropil–4–hidroxi–5–metilpirrolidin–2–ona (350 mg), 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (166 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (86 mg) y carbonato de cesio (902 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento: 58 mg, 11%).

$^1$H–RMN (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, 1,7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Punto de fusión: 93–100 °C (acetato de etilo/hexano).

**Ejemplo 70**

**2–cloro–4–[(2S,3R)–3–ciclopropil–3–hidroxi–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]–3–metilbenzonitrilo**



Usando 2–cloro–4–yodo–3–metilbenzonitrilo (522 mg), (4R,5S)–4–ciclopropil–4–hidroxi–5–metilpirrolidin–2–ona (350 mg),

461

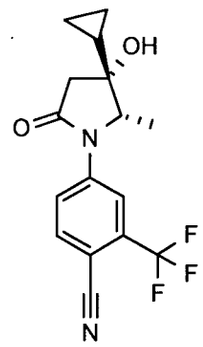
4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (166 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (86 mg) y carbonato de cesio (902 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento: 308 mg, 54%).

$^1$H–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 Hz), 1,69 (1H, brs), 2,33 (3H, s), 2,38 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,53 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,13 (1H, brs), 7,06–7,19 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Punto de fusión: 231–236 °C (acetato de etilo/hexano).

**Ejemplo 71**

**4–[(2S,3R)–3–ciclopropil–3–hidroxi–2–metil–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo**




Usando 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(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (86 mg) y carbonato de cesio (902 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo amarillo (rendimiento: 123 mg, 20%).

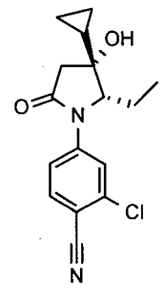
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,38–0,69 (4H, m), 1,09–1,25 (1H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,70 (1H, s), 2,53 (1H, d, J = 17,2 Hz), 2,62 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,26 (1H, q, J = 6,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (1H, s).

Punto de fusión: 84–90 °C.

462

**Ejemplo 72**

**2–cloro–4–[(2S,3R)–3–ciclopropil–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**



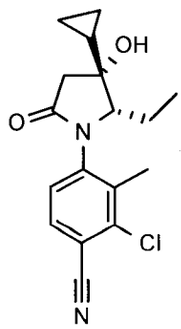

Usando 4–bromo–2–clorobenzonitrilo (389 mg), (4R,5S)–4–ciclopropil–5–etil–4–hidroxipirrolidin–2–ona (350 mg), 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (153 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (79 mg) y carbonato de cesio (786 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro (rendimiento: 104 mg, 20%).

$^1$H–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 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 Hz), 2,74 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,00 (1H, dd, J = 7,6,3,1 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Punto de fusión: 128–132 °C (acetato de etilo/n–heptano).

**Ejemplo 73**

2–cloro–4–[(2S,3R)–3–ciclopropil–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]–3–metilbenzonitrilo



463

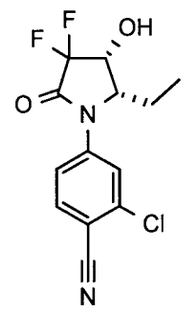
Usando 2–cloro–4–yodo–3–metilbenzonitrilo (478 mg), (4R,5S)–4–ciclopropil–5–etil–4–hidroxipirrolidin–2–ona (350 mg), 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (153 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (79 mg) y carbonato de cesio (786 mg) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 78 mg, 14%).

$^1$H–RMN (DMSO–$d_6$) δ: 0,39–0,53 (4H, m), 0,76 (3H, dd, J = 6,8,6,6 Hz), 1,08–1,27 (2H, m), 1,60–1,75 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,29 (1H, d, J = 6,2 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 Hz).

Punto de fusión: 177–179 °C (acetato de etilo/n–heptano).

**Ejemplo 74**

**2–cloro–4–[(4R,5S)–5–etil–3,3–difluoro–4–hidroxi–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**




Usando 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(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (554 mg) y carbonato de cesio (4,84 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo claro (rendimiento: 153 mg, 10%).

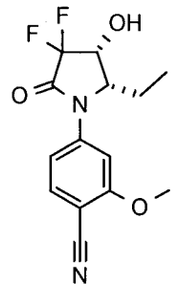
$^1$H–RMN ($CD_3SOCD_3$) δ: 0,83 (3H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 1,30–1,79 (2H, m), 4,45–4,78 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,06 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Punto de fusión: 137–140 °C (acetato de etilo/hexano).

464

**Ejemplo 75**

**4–[(4R,5S)–5–etil–3,3–difluoro–4–hidroxi–2–oxopirrolidin–1–il]–2–metoxibenzonitrilo**



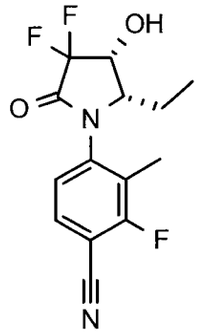
Usando 4–bromo–2–metoxibenzonitrilo (2,14 g), (4R,5S)–5–etil–3,3–difluoro–4–hidroxipirrolidin–2–ona (2,00 g), 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (954 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (554 mg) y carbonato de cesio (4,84 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 62, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (rendimiento: 895 mg, 30%).

$^1$H–RMN ($CD_3SOCD_3$) δ: 0,83 (3H, dd, J = 7,3 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 Hz), 7,47 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Punto de fusión: 161–164 °C (acetato de etilo/hexano).

**Ejemplo 76**

**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 en 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 min, se añadió solución de 1,0 mol/L–dietilcinc/hexano (20,3 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 h y a temperatura ambiente durante 14 h. Se agregó agua (100 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó 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 en hielo. Se agregó 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (7,2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y acetato de etilo y agua se añadieron al residuo obtenido. La capa acuosa se separó, se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en metanol (10 mL) y se añadieron 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio (4,37 mL) y paladio sobre carbón al 10% (que contiene 50% de agua, 146 mg). La solución de reacción se agitó durante 20 h bajo una atmósfera de hidrógeno y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en dimetilsulfóxido (10 mL). Se agregaron 2,4–difluoro–3–metilbenzonitrilo (982 mg) y diisopropiletilamina (2,47 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó 1 mol/L de solución de ácido clorhídrico (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida, se agregó ácido acético (5 mL) al residuo y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio (50 mL) y la

466

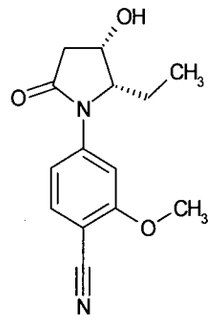
mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 20→50%, gel de sílice básica eluyente:acetato de etilo/hexano = 60→100%) y el sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo/éter dietílico/hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 91 mg, 2%).

$^1$H–RMN (DMSO–$d_6$) δ: 0,79 (3H, dd, J = 7,2,7,0 Hz), 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 = 7,6 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 7,6 Hz).

Punto de fusión: 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–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona (340 m), 4–yodo–2–metoxibenzonitrilo (434 mg), carbonato de cesio (683 mg), tris(dibencilidenacetona)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 h bajo una atmósfera de argón. Después de llegar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se

467

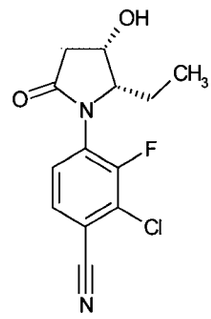
purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano–acetato de etilo = 99:1→1:1). El residuo obtenido se disolvió en etanol (10 mL)–tetrahidrofurano (10 mL), se añadieron 6 mol/L de ácido clorhídrico (4,66 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano:acetato de etilo = 9:1→1:9) y se recristalizó en tetrahidrofurano–hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 115 mg, 32%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,5 Hz), 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, 1,9 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Punto de fusión: 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–(ter–butildimetilsililoxi)–5–etilpirrolidin–2–ona (300 mg), 2–cloro–3–fluoro–4–yodobenzonitrilo (416 mg), carbonato de cesio (602 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (56,4 mg) y 4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno (107 mg) en dioxano (10 mL)

1608

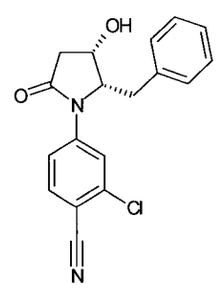
se agitó a 80 °C durante la noche bajo una atmósfera de argón. Después de llegar a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó 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)–tetrahidrofurano (10 mL), se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,06 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con solución acuosa saturada de carbonato hidrogenado de sodio bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano → acetato de etilo) y se recristalizó en hexano–acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 86 mg, 25%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,40–1,74 (3H, m), 2,61 (1H, dd, J = 17,6,1,5 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 17,4,5,7 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).

Punto de fusión: 142–144 °C.

**Ejemplo 79**

**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–

469

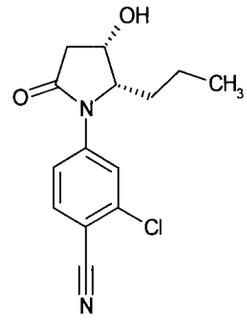
1H–pirrol–1–il)–2–clorobenzonitrilo (400 mg) y ácido acético (0,60 mL) en acetonitrilo (20 mL) se añadió borhidruro de sodio (86 mg) a 0 °C en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a 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 en tetrahidrofurano–hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 310 mg, 77%).

$^1$H–RMN (DMSO–$d_6$) δ: 2,38 (1H, dd, J = 16,8, 5,7 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,6, 5,3 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 13,6, 7,7 Hz), 4,34 (1H, br.s.), 4,65–4,74 (1H, m), 5,61 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,09–7,24 (5H, m), 7,58 (1H, dd, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Punto de fusión: 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 borhidruro de sodio (273 mg) a 0 °C en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se agregó agua y salmuera saturada se añadieron y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La

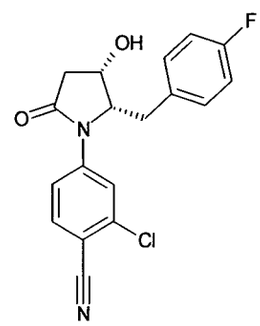
capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente: hexano:acetato de etilo = 4:1→acetato de etilo) y se recristalizó en tetrahidrofurano–hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 578 mg, 72%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,28–1,81 (4H, m), 1,90 (1H, d, J = 4,9 Hz), 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, 2,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Punto de fusión: 143–146 °C.

**Ejemplo 81**

**rac–2–cloro–4–[(2S,3S)–2–(4–fluorobencil)–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**



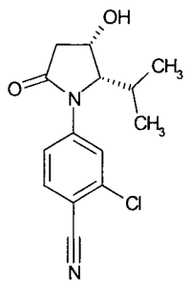

A una mezcla de 2–cloro–4–[2–(4–fluorobencil)–3–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–1–il]benzonitrilo (1,00 g) y ácido acético (1,84 mL) en acetonitrilo (10 mL) se añadió borhidruro de sodio (276 mg) a 0 °C en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se agregaron agua y salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a 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 en tetrahidrofurano–hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 717 mg, 71%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,89 (1H, d, J = 4,3 Hz), 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, 1,9 Hz), 7,65–7,71 (2H, m).

Punto de fusión: 154–156 °C.

**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 borhidruro de sodio (103 mg) a 0 °C en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a 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 en hexano–acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 76 mg, 25%).

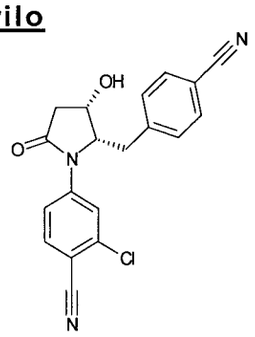
$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 0,93 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,08 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,90 (1H, d, J = 4,9 Hz), 2,19–2,38 (1H, m), 2,65–2,89 (2H, m), 4,22–4,28 (1H, m), 4,79–4,90 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Punto de fusión: 100–102 °C.

472

**Ejemplo 83**

**rac–2–cloro–4–[(2S,3S)–2–(4–cianobencil)–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**



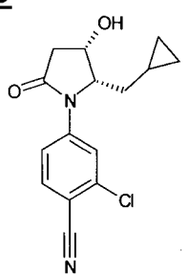
A una mezcla de 2–cloro–4–[2–(4–cianobencil)–3–hidroxi–5–oxo–2,5–dihidro–1H–pirrol–1–il]benzonitrilo (300 mg) y ácido acético (0,54 mL) en acetonitrilo (10 mL) se añadió borhidruro de sodio (81 mg) a 0 °C en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a 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 en tetrahidrofurano–hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 162 mg, 54%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) δ: 1,97 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 17,3,4,2 Hz), 2,72–2,85 (1H, m), 3,01–3,24 (2H, m), 4,47–4,58 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,6,2,2 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Punto de fusión: 176–178 °C.

**Ejemplo 84**

**2–cloro–4–[(2S,3S)–2–(ciclopropilmetil)–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo**



473

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 borhidruro de sodio (131 mg) a 0 °C en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a 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 en tetrahidrofurano–hexano para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros (rendimiento: 310 mg, 77%).

$^1$H–RMN ($CDCl_3$) 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 = 4,7 Hz), 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, 2,1 Hz), 7,63–7,69 (2H, m).

Punto de fusión: 137–139 °C.

**Ejemplo experimental 1**

**Ensayo de inhibición de la unión de AR**

A una solución que contenía un receptor de andrógeno de tipo natural (AR) se le añadió mibolerona radiomarcada (3 nM) y un compuesto (100 nM) y la mezcla se incubó a 4 °C durante 3 h. Se separaron B (unido)/F (libre) por medio del método de dextrano/carbón. Se midió el conteo de la etiqueta de B y se calculó la tasa de inhibición del compuesto. Los resultados se muestran en la tabla 1.

494

**Tabla 1**

| Compuesto de ejemplo Nº | Tasa de inhibición (%) a 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 sistema de ensayo con informador usando células Cos–7**

Se sembraron células Cos–7 (5.000.000 células) en un matraz de 150 $cm^2$ y se cultivaron en un medio de cultivo (medio DMEM con 10% de dextrano–carbón (DCC)–suero bovino fetal (FBS), 2 mM de glutamina) durante 24 h. El ADN vector que contenía gen de AR y el ADN vector que contenía gen de luciferasa unidos corriente abajo de un promotor que responde a andrógenos derivado de MMTV (*Mouse Mammary Tumor Virus*, virus de tumor de mama de ratón) se cotransfectaron por medio de un método liposómico. Después de cultivarlas durante 4 h, las células se recogieron y 10.000 células se colocaron en una placa de 96 pocillos y se cultivaron durante 2 h. Se les añadió 5α–dihidrotestosterona (1 μM) o un compuesto (100 nM) y luego las células se cultivaron durante 24 h, tras lo cual se midió la actividad de la luciferasa. La tasa de inducción por el compuesto se calculó con la actividad de la luciferasa inducida por la adición de 5α–dihidrotestosterona (1 μM) como 100. Los resultados se muestran en la tabla 2.

475

**Tabla 2**

| Compuesto de ejemplo Nº | Tasa de inducción (%) a 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 del Ejemplo 1 5,0 mg

(2) cloruro de sodio 20,0 mg

(3) cantidad de agua destilada para lograr un total de 2 ml

El compuesto (5,0 mg) del Ejemplo 1 y cloruro de sodio (20,0 mg) se disolvieron en agua destilada y se añadió agua a la cantidad total de 2,0 ml. La solución se filtró y se llevó asépticamente en una ampolla (2 ml). La ampolla se esteriliza y se sella herméticamente para dar una solución inyectable.

**Aplicabilidad industrial**

El compuesto de la presente invención tiene una acción superior como un modulador del receptor de andrógeno (en particular, agonista) y es de utilidad para la prevención o el tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico masculino, debilidad, caquexia, osteoporosis, y similares, para los cuales es efectiva la administración del modulador del receptor de andrógeno (en particular, agonista).

Esta solicitud se basa en las solicitudes de patente Nros.

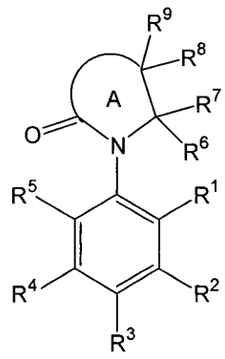
2007–205966 y 2007–299658 presentadas en Japón, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en la presente por referencia.

A pesar de que la presente invención fue presentada o descrita haciendo referencia a las formas de realización preferidas de esta invención, los especialistas en el arte entenderán, sin embargo, que se pueden hacer diversas modificaciones a las formas y detalles sin apartarse del alcance de la invención tal como se establece en las reivindicaciones anexas. Todas las patentes, publicaciones de patente y otras publicaciones indicadas o citadas en la memoria descriptiva se han incorporado en la presente en su totalidad por referencia.

477

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado por la fórmula (I)




(I)

en donde

$R^1$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo a través de un átomo de carbono, un grupo a través de un átomo de nitrógeno, un grupo a través de un átomo de oxígeno o un grupo a través de un átomo de azufre;

$R^2$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo a través de un átomo de carbono, un grupo a través de un átomo de nitrógeno, un grupo a través de un átomo de oxígeno o un grupo a través de un átomo de azufre;

$R^3$ es un grupo extractor de electrones;

$R^4$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo a través de un átomo de carbono, un grupo a través de un átomo de nitrógeno, un grupo a través de un átomo de oxígeno o un grupo a través de un átomo de azufre;

$R^5$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo a través de un átomo de carbono, un grupo a través de un átomo de nitrógeno, un grupo a través de un átomo de oxígeno o un grupo a través de un átomo de azufre;

$R^6$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo a través de un átomo de carbono, un grupo a través de un átomo de nitrógeno, un grupo a través de un átomo de oxígeno o un grupo a través de un átomo de azufre;

478

$R^7$ es un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^8$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alquenilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo cicloalquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^9$ es un grupo a través de un átomo de oxígeno; y

el Anillo A es un anillo de 5 ó 6 miembros que también tiene opcionalmente sustituyentes (en este caso, el Anillo A puede ser un anillo de 5 ó 6 miembros que forma un enlace espiro con cicloalcano $C_{3-6}$) o una de sus sales.

2. El compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizado además porque el Anillo A es un anillo pirrolidina que también tiene opcionalmente sustituyentes o un anillo piperidina que también tiene opcionalmente sustituyentes (el anillo pirrolidina y el anillo piperidina forman opcionalmente un enlace espiro con cicloalcano $C_{3-6}$).

3. El compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizado además porque

$R^1$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^2$ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^3$ 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;

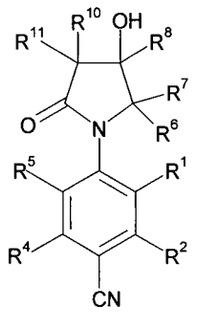
$R^7$ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^8$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$ que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^9$ es un grupo hidroxi; y

el Anillo A es un anillo pirrolidina que opcionalmente tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene un grupo hidroxi, un grupo alquenilo inferior y un grupo aralquilo o un anillo pirrolidina que forma un enlace espiro con cicloalcano $C_{3-6}$.

4. El compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizado además porque la fórmula (I) es la fórmula (I')




(I')

en donde

$R^1$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^2$ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno;

$R^4$ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

$R^5$ y $R^6$ son cada uno un átomo de hidrógeno;

$R^7$ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

$R^8$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$ que

480

opcionalmente tiene sustituyente(s); y

$R^{10}$ y $R^{11}$ 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 hidroxi, un grupo alquenilo inferior o un grupo aralquilo;

en este caso, $R^{10}$ y $R^{11}$ pueden formar cicloalcano $C_{3-6}$ junto con el átomo de carbono adyacente.

5. El compuesto tal y como se describe en la reivindicación 4, caracterizado además porque $R^1$ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior;

$R^2$ es un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno o un grupo alcoxi inferior que opcionalmente tiene átomo(s) de halógeno;

$R^7$ es un grupo alquilo inferior que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionados de un grupo hidroxi, un grupo alcoxi inferior y un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$ o un grupo aralquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo ciano;

$R^8$ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo cicloalquilo $C_{3-6}$; y

$R^{10}$ y $R^{11}$ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo aralquilo o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo (en este caso, $R^{10}$ y $R^{11}$ forman opcionalmente ciclopropano junto con el átomo de carbono adyacente).

6. 4–[(2S,3S)–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo o una sal de él.

7. 2–Cloro–4–[(4S,5S)–4–hidroxi–5–metil–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo o una sal de él.

481

8. 4–[(4R,5S)–5–etil–3,3–difluoro–4–hidroxi–2–oxopirrolidin–1–il]–2–metoxibenzonitrilo o una sal de él.

9. 2–Cloro–4–[(2S,3S,4S)–2–etil–3–hidroxi–4–metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo o una sal de él.

10. 2–Cloro–4–[(4R,5S)–5–etil–3,3–difluoro–4–hidroxi–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo o una sal de él.

11. 4–[(2S,3S)–2–etil–3–hidroxi–5–oxopirrolidin–1–il]–2–(trifluorometil)benzonitrilo.

12. 2–Cloro–4–[(4S,5S)–4–hidroxi–5–metil–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo.

13. 4–[(4R,5S)–5–etil–3,3–difluoro–4–hidroxi–2–oxopirrolidin–1–il]–2–metoxibenzonitrilo.

14. 2–Cloro–4–[(2S,3S,4S)–2–etil–3–hidroxi–4–metil–5–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo.

15. 2–Cloro–4–[(4R,5S)–5–etil–3,3–difluoro–4–hidroxi–2–oxopirrolidin–1–il]benzonitrilo.

16. Un profármaco del compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1.

17. Un agente farmacéutico caracterizado además porque comprende el compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1 o un profármaco de él.

18. El agente farmacéutico tal y como se describe en la reivindicación 17, caracterizado además porque es un modulador del receptor de andrógeno.

19. El agente farmacéutico tal y como se describe en la reivindicación 17, caracterizado además porque es un agonista del receptor de andrógeno.

20. El agente farmacéutico tal y como se describe en la reivindicación 17, caracterizado además porque es un modulador del receptor de andrógeno selectivo de tejidos.

21. El agente farmacéutico tal y como se describe en la

reivindicación 17, caracterizado además porque es un agente para la prevención o el tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico masculino, debilidad, caquexia u osteoporosis.

22. El agente farmacéutico tal y como se describe en la reivindicación 17, caracterizado además porque es un supresor de la debilidad, un mejorador de la fuerza muscular, un agente aumentador de músculos, un supresor de caquexia, un supresor de la reducción del peso corporal, un agente para la prevención o el tratamiento de hipertrofia de próstata, amiotrofia o pérdida muscular causada por una enfermedad o un agente para reducir el peso de la próstata.

23. Un método para la prevención o el tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico masculino, debilidad, caquexia u osteoporosis en un mamífero, caracterizado además porque comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1 o un profármaco de él.

24. Uso del compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1 o un profármaco de él para la producción de un agente para la prevención o el tratamiento de hipogonadismo, trastorno climatérico masculino, debilidad, caquexia u osteoporosis.

483

## RESUMEN

Un compuesto representado por la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación I o una sal de él, que tiene una acción moduladora superior del receptor de andrógeno.

984

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2008/064500

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/273 C07D209/54 A61K31/4015 A61P5/00 A61P15/12
A61P19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | WO 2005/090282 A (LIGAND PHARM INC [US]; ZHI LIN [US]; HIGUCHI ROBERT I [US]; KALLEL E A) 29 September 2005 (2005-09-29) cited in the application abstract; claims 34,35,63-67; examples 4-30 | 1,18-24 |
| A | JP 2002 088073 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 27 March 2002 (2002-03-27) cited in the application abstract; tables 1-8 | 1,18-24 |
| A | WO 2005/108351 A (PFIZER PROD INC [US]; GANT THOMAS GEORGE [US]; HILL ROGER JAMES [US];) 17 November 2005 (2005-11-17) cited in the application claims 1,2,9-16; examples 28,35,37,45 | 1,18-24 |

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 17 February 2009 | 26/02/2009 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31–70) 340–2040,<br>Fax: (+31–70) 340–3016 | Rufet, Jacques |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2008/064500

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A,P | WO 2008/011072 A (OSURF OHIO STATE UNIVERSITY RE [US]; UNIV TENNESSEE RES FOUNDATION [US) 24 January 2008 (2008-01-24) abstract; claim 105; figure 1F | 1,18-24 |
| A | WO 2006/117677 A (WARNER LAMBERT CO [US]; BARRETT STEPHEN DOUGLAS [US]; FEDIJ VICTOR [US) 9 November 2006 (2006-11-09) claims 1,9-12 | 1,18-24 |

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 16

Present claims 1, 2, 16 and 17 relate to an extremely large number of possible compounds due to desiderata expressions like "electron-withdrawing group" or "pro-drug" as well as speculative expressions like "a group via a carbon or nitrogen or sulfur atom". Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, see especially the examples as well as tables 1 and 2. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1-2, 16 and 17 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

The search of claims 1, 2, 16 and 17 was restricted to those claimed compounds which appear to be supported and a generalisation of their structural formulae according to present claim 3. It is stressed that all the compounds of the examples have R3 being a cyano group, R9 being a hydroxy group and ring A being a pyrrolidine ring as defined in claim 3.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

487

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/064500

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 16
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

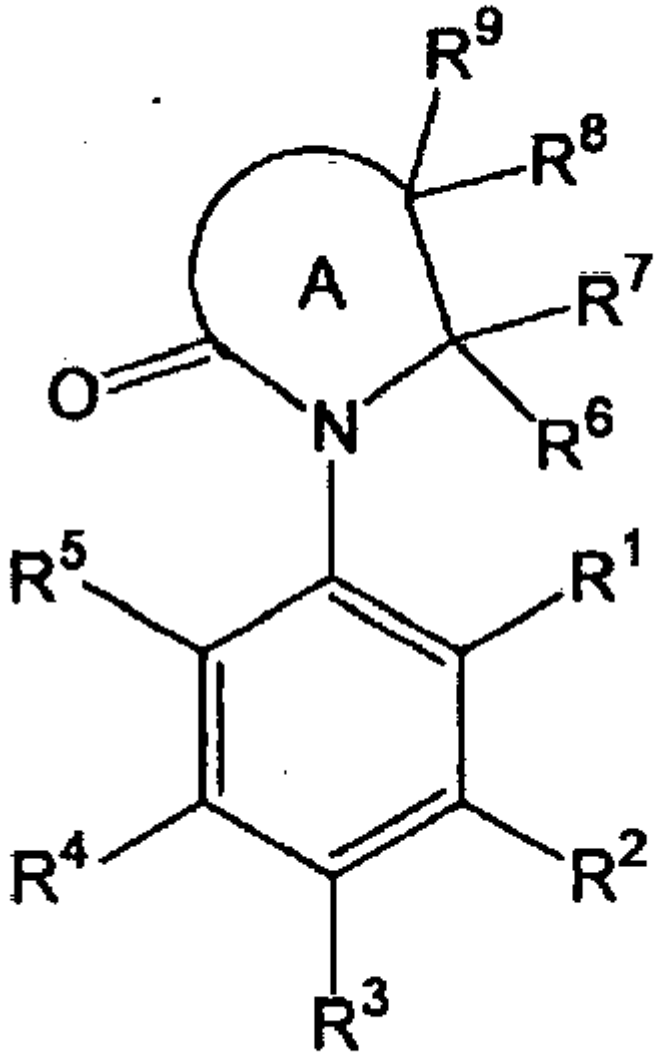
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

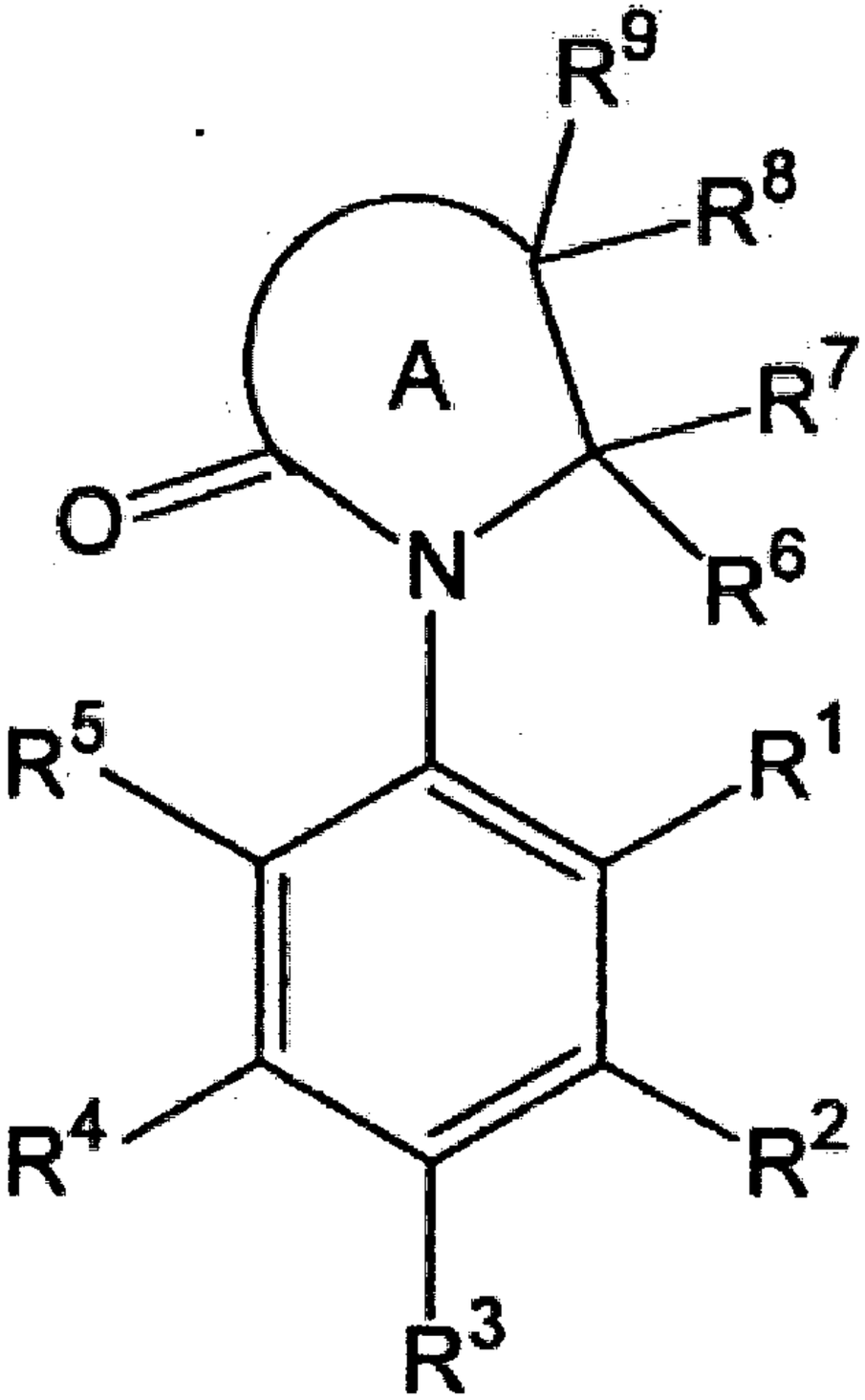
Information on patent family members

International application No
PCT/JP2008/064500

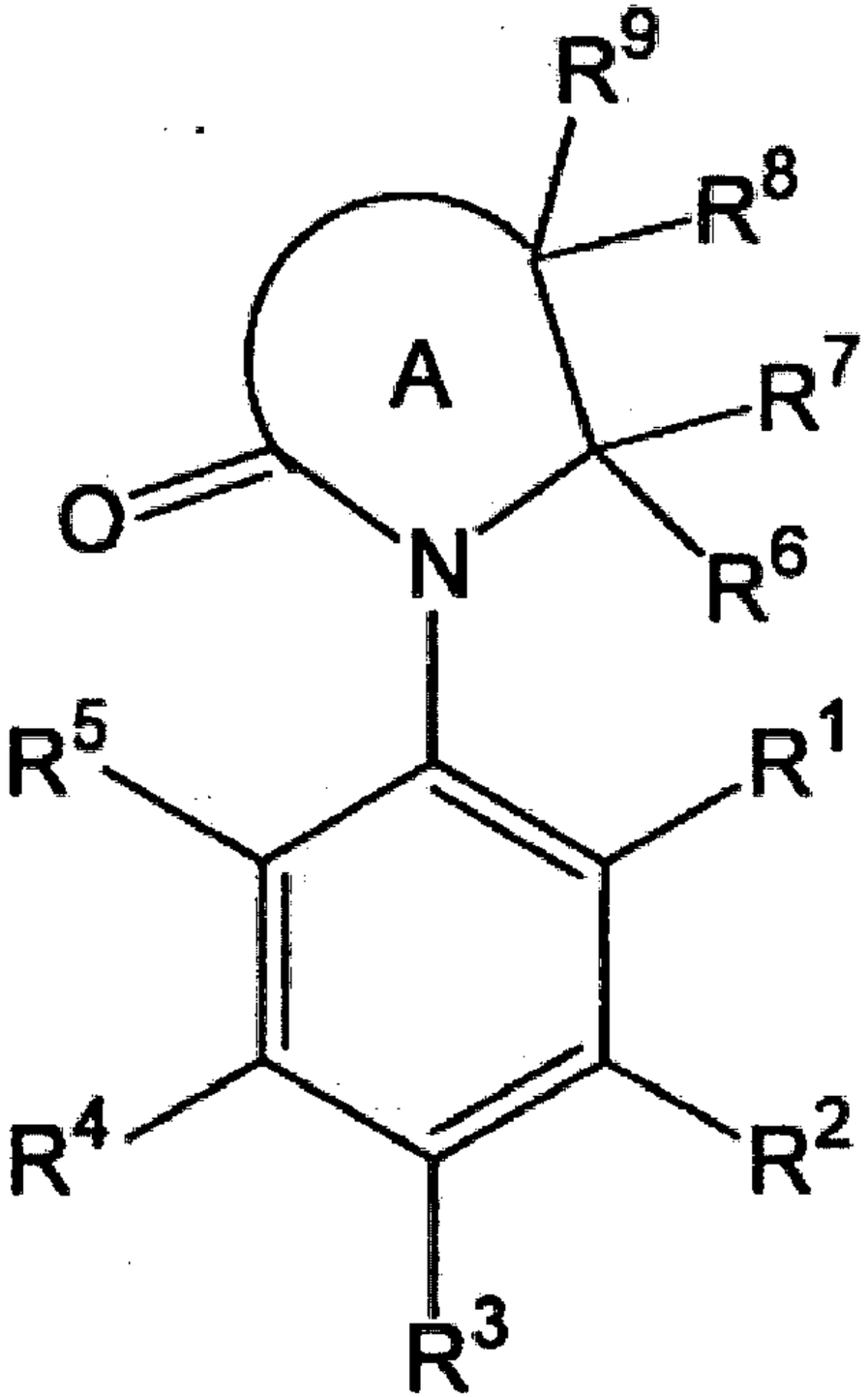
| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2005090282 A | 29-09-2005 | US 2007254875 A1 | 01-11-2007 |
| JP 2002088073 A | 27-03-2002 | NONE | |
| WO 2005108351 A | 17-11-2005 | BR PI0510808 A | 06-11-2007 |
| | | CA 2565544 A1 | 17-11-2005 |
| | | EP 1747193 A1 | 31-01-2007 |
| | | JP 2007537236 T | 20-12-2007 |
| | | US 2008045504 A1 | 21-02-2008 |
| WO 2008011072 A | 24-01-2008 | AR 063208 A1 | 14-01-2009 |
| | | WO 2008011073 A2 | 24-01-2008 |
| WO 2006117677 A | 09-11-2006 | AR 053721 A1 | 16-05-2007 |
| | | AU 2006242927 A1 | 09-11-2006 |
| | | CA 2603866 A1 | 09-11-2006 |
| | | EP 1888524 A1 | 20-02-2008 |
| | | JP 4174068 B1 | 29-10-2008 |
| | | JP 2008540397 T | 20-11-2008 |
| | | KR 20070116970 A | 11-12-2007 |
| | | NL 1031752 C2 | 19-03-2007 |
| | | NL 1031752 A1 | 13-11-2006 |
| | | UY 29517 A1 | 30-11-2006 |




(I)




(I)




(I)

491

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 14,428
FECHA : FEBRERO 22 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-026475- -00000-0000
Fecha: 2010-03-05 16:08:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 494

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 175552554 | 22/02/2010 | 57,025,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | | 554,000.00 |
| | | TOTAL : | $ | 554,000.00 |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO: 14656 - 841 - 056 - 8 .

492

SUPERINTENDENCIA DE [illegible] Y COM 2010

NIT : [illegible]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-026475- -00000-0000
Fecha: 2010-03-05 16:08:45 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 494

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 12,746
FECHA : [illegible] 12 DE 2010

***** C O N C E P T O S *****

| SUJETO PASIVO | TIPO PAGO | BANCO | CHEQUE | VR. PAGO | FECHA PGO | VR. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | [illegible] | 52867102 | 12/01/2010 | 66,500.00 |

***** D E S C R I P C I O N *****

| CANT. | CLASIFICACION | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005 01 01 SOLICITUD | NAL DISTINTIVO CAMBIOD TITULARIDAD | 350,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 350,000.00 |

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA [illegible]

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 14656 - 841 - 056 - 8

493

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 12,228
FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-026475- -00000-0000
Fecha: 2010-03-05 16:08:45 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 494

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 175529583 | 15/02/2010 | 40,410,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 21 CERTIFICACIONES | 13,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 13,000.00 |

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 14656 - 841 - 056 - 8

494

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 12,328
FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-026475- -00000-0000
Fecha: 2010-03-05 16:08:45 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 494

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 175529583 | 15/02/2010 | 40,410,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS | 1,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 1,000.00 |

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO. 14656 - 841 - 056 - 8.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-026475- -00000-0000
Fecha: 2010-03-05 16:08:45 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 494

**PATENTE DE INVENCIÓN** ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

**PATENTE DE INVENCIÓN PCT** ☑ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

**DISEÑO INDUSTRIAL** ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

**ESQUEMA DE TRAZADO** ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

BICENTENARIO 1810 2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 496

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

| | | |
|---|---|---|
| REFERENCIA | Radicación No. | 10 26475 |
| | Solicitud internacional | PCT/JP2008/064500 |
| | Fecha inicio fase nacional | 07/03/2010 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 378 |
| | Actuación | 416 |
| | Oficio No. | 10200 |
| | Folios | 1 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 18 MAR. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpa11



Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 496

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

| | | |
|---|---|---|
| REFERENCIA | Radicación No. | 10 26475 |
| | Solicitud internacional | PCT/JP2008/064500 |
| | Fecha inicio fase nacional | 07/03/2010 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 378 |
| | Actuación | 416 |
| | Oficio No. | 10200 |
| | Folios | 1 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 19 MAR. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpa11



Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5480070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia