

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-116469

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

20/11/07

TITULO: MODULADORES DE ANDROGENOS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K31/4015 // A61P5/28

SOLICITANTE: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

DIRECCIÓN: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 02 de Noviembre de 2007

SS



No. 07-116469- -00000-0000

Fecha: 2007-11-02 16:06:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000164

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New
Jersey 07950, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2006/001266

Fecha Abril 24, 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/117677

Fecha Noviembre 9, 2006

6

Título (54) MODULADORES DE ANDROGENOS

Clasificación Internacional (51) C07D 207/26; A61K 31/4015, A61P 5/28

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Mayo 5, 2005

Mayo 18, 2005

(31) Número de Solicitud

60/678.035

60/682.112

9

Comprobante de pago No. 07- 86.702

Fecha 23 Octubre 2007

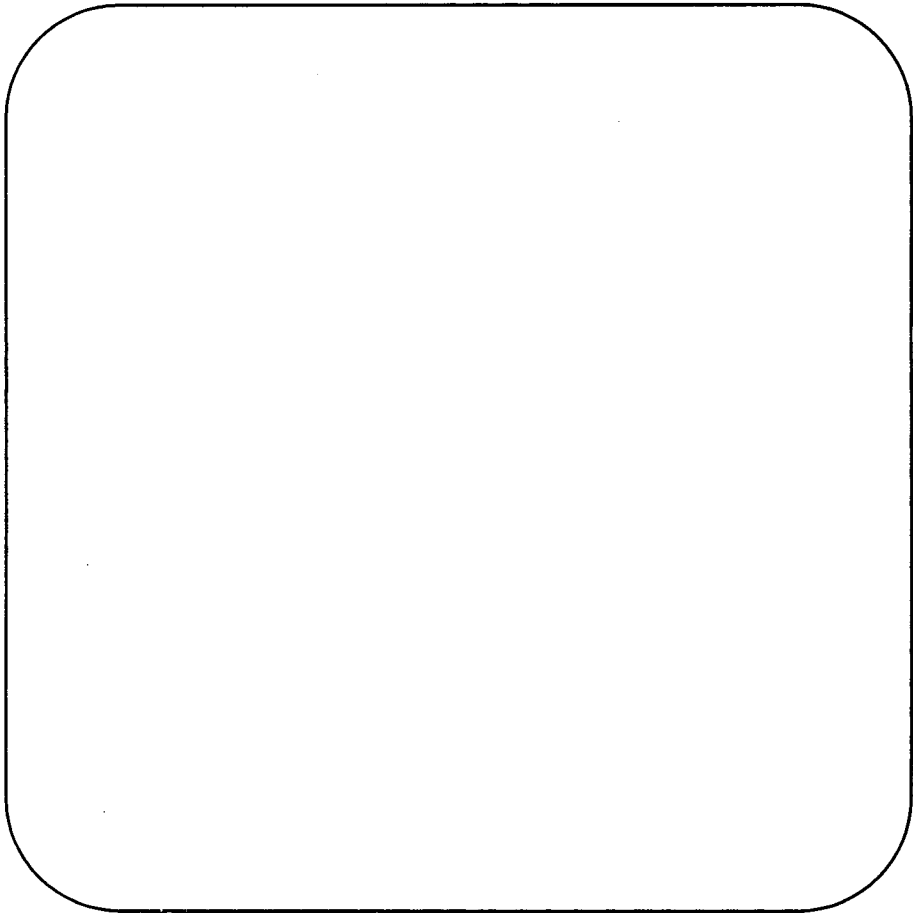
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 05-124.741. Adjunto copia simple
- ☐ Documento de cesión del interventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2006/001266

STEPHEN DOUGLAS BARRETT,

2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, MI 48105
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

VICTOR FEDIJ,

2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, MI 48105
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

LAIN-YEN HU,

2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, MI 48105
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DONNA MICHELE IULA,

2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, MI 48105
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

BRUCE ALLEN LEFKER,

Eastern Point Road,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

RAJ KUMAR RAHEJA,

2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, MI 48105
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

KAREN ELAINE SEXTON,

2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, MI 48105
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

JENNIFER ANN VAN CAMP,

2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, MI 48105
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-116469-00000-0000

Fecha: 2007-11-02 16:06:41

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 245

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 86,702
FECHA : OCTUBRE 23 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67933765	22/10/2007	4,052,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.
Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejerce funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público 2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público
- CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G210433
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlen Neira C

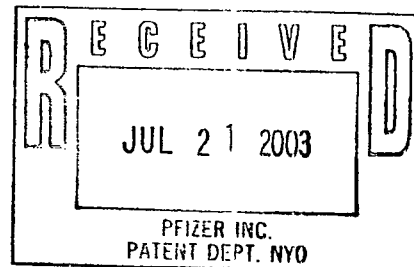
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 OCT 1

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC

El suscrito,

domiciliado en

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

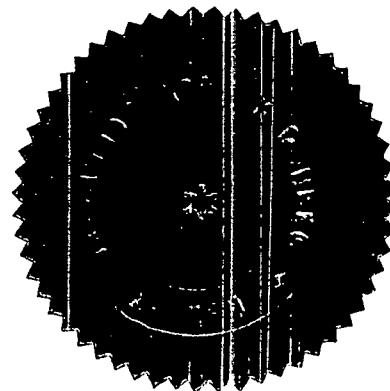
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City, Country/Ciudad, País: New York, USA



1937

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC

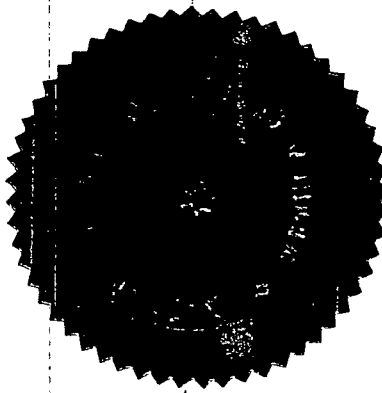
3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This *14th* Day Of *July* *2003*
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

8

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

6. the/le **17 July 2003**

5. at London/à Londres

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G210433

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 November 2006 (09.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/117677 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 207/26 (2006.01) **A61P 5/28** (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

Developpement, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). **VAN CAMP, Jennifer, Ann** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2006/001266

(74) Agent: **FULLER, Grover, F., Jr.**; c/o LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc. MS8260-1615, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(22) International Filing Date: 24 April 2006 (24.04.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/678,035 5 May 2005 (05.05.2005) US
60/682,112 18 May 2005 (18.05.2005) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC [US/US];
201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BARRETT, Stephen, Douglas** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). **FEDIJ, Victor** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). **HU, Lain-Yen** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). **IULA, Donna, Michele** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). **LEFKER, Bruce, Allen** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). **RAHEJA, Raj, Kumar** [US/US]; Pfizer Global Research & Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). **SEXTON, Karen, Elaine** [US/US]; Pfizer Global Research and

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ANDROGEN MODULATORS

(57) Abstract: The present invention is directed to a new class of benzonitriles and to their use as androgen receptor modulators. Other aspects of the invention are directed to the use of these compounds to decrease excess sebum secretions and to stimulate hair growth.

WO 2006/117677 A1

-1-

ANDROGEN MODULATORS

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention is directed to a new class of 4-lactam benzonitriles and to their use as androgen receptor modulators. Other aspects of the invention are directed to the use of these compounds to decrease sebum secretion and to stimulate hair growth.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Alopecia, or balding, is a common problem which medical science has yet to alleviate. While androgens are associated with balding, the physiological mechanism by which this hair loss occurs is not known. However, it is known that hair growth is altered in individuals afflicted with alopecia.

Hair does not grow continuously but undergoes cycles of activity involving periods of growth, rest, and shedding. The human scalp typically contains from 100,000 to 350,000 hair fibers or shafts, which undergo metamorphosis in three distinct stages:

15 (a) during the growth phase (anagen) the follicle (i.e. the hair root) penetrates deep into the dermis with the cells of the follicle dividing rapidly and differentiating in the process of synthesizing keratin, the predominant component of hair. In non-balding humans, this growth phase lasts from one to five years;

(b) the transitional phase (catagen) is marked by the cessation of mitosis and lasts from two to three weeks; and

20 (c) the resting phase (telogen) in which the hair is retained within the scalp for up to 12 weeks, until it is displaced by new follicular growth from the scalp below.

In humans, this growth cycle is not synchronized. An individual will have thousands of follicles in each of these three phases. However, most of the hair follicles will be in the anagen phase. In healthy young adults, the anagen to telogen ratio can be as high as 9 to 1. In individuals with alopecia, this ratio is reduced to as low as 2:1.

25 Androgenetic alopecia arises from activation of an inherited sensitivity to circulating androgenic hormones. It is the most common type of alopecia. It affects both men (50%) and women (30%), primarily of Caucasian origin. Gradual changes in the width and length of the hair shaft are experienced over time and with increasing age, prematurely in some. Terminal hair is gradually converted to short, wispy, colorless vellus hair. As a consequence, men in their 20's and women in their 30's and 40's begin to notice their hair becoming finer and shorter. In males, most of the hair loss occurs at the

30

-2-

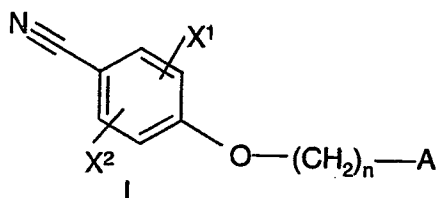
crown of the head. Females experience a thinning over their entire scalp. As discussed above, the anagen to telogen ratio is reduced significantly, resulting in less hair growth.

5 Minoxidil, a potassium channel opener, promotes hair growth. Minoxidil is available commercially in the United States under the trademark, Rogaine[®]. While the exact mechanism of action of minoxidil is unknown, its impact on the hair growth cycle is well documented. Minoxidil promotes the growth of the hair follicle and increase the period of time that the hair follicle is in the anagen phase (i.e., increases the anagen to telogen ratio).

10 While minoxidil promotes hair growth, the cosmetic efficacy of this growth can vary widely. For example, Roenigk reported the results of a clinical trial involving 83 males who used a topical solution of 3% minoxidil for a period of 19 months. Hair growth occurred in 55% of the subjects. However, only 20% of the subjects considered the growth to be cosmetically relevant. (*Clin. Res.*, 33, No. 4, 914A, 1985). Tosti reported cosmetically acceptable re-growth in 18.1% of his subjects. (*Dermatologica*, 173, No. 3, 136-138, 1986). Thus, the need exists in the art for compounds having the ability
15 produce higher rates of cosmetically acceptable hair growth in patients with alopecia.

SUMMARY OF THE INVENTION

20 In accordance with the present invention, a new class of androgen modulators has been discovered. These compounds, their salts, and solvates, thereof, may be represented by Formula I below:

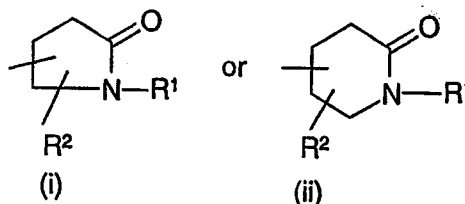


in which;

- 25 a) X¹ is represented by halogen, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, NO₂, haloalkoxy, or haloalkyl,
 b) X² is represented by hydrogen, halogen, cyano, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, NO₂, haloalkoxy, or haloalkyl,
 c) A is represented by:

12

-3-



- d) n is represented by the integer 0 or 1,
- e) R^2 is represented by a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy, haloalkyl, and haloalkoxy,
- f) R^1 is represented by a substituent selected from the group consisting of:
- i) hydrogen,
 - ii) (C_1-C_{12}) alkyl, optionally substituted,
 - iii) (C_2-C_{12}) alkenyl, optionally substituted,
 - iv) (C_2-C_{12}) alkynyl, optionally substituted,
 - v) (C_3-C_{10}) cycloalkyl, optionally substituted,
 - vi) (C_3-C_{10}) cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, in which the alkyl and cycloalkyl moieties may each be optionally substituted,
 - vii) (C_6-C_{10}) aryl optionally substituted,
 - viii) (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6)alkyl, in which the alkyl and aryl moieties may each be optionally substituted,
 - ix) heteroaryl, optionally substituted,
 - x) heteroaryl(C_1-C_{12})alkyl, in which the heteroaryl and alkyl moieties may each be optionally substituted,
 - xi) heterocyclic, optionally substituted,
 - xii) heterocyclic(C_1-C_{12})alkyl, in which the alkyl and heterocyclic moieties may each be substituted,
 - xiii) $-SO_2-(CH_2)_t-Y^1-Y^2-Y^1$,
 - xiv) $-C(O)-(CH_2)_t-Y^1-Y^2-Y^1$,
 - xv) $-(CH_2)_z-SR^3$,
 - xvi) $-(CH_2)_z-OR^3$,
 - xvii) $-(CH_2)_z-NR^4R^5$,
 - xviii) $-(CH_2)_z-COOR^3$,
 - xix) $-(CH_2)_z-CONR^3$,
 - xx) $-(CH_2)_z-NCOR^3$,
 - xxi) $-(CH_2)_z-OCOR^3$ and;
 - xxii) $-(CH_2)_z-Y^1-Y^2-Y^1$

- g) z is represented by an integer from 1 to 6,

13

- h) t is represented by an integer from 0 to 6,
- i) each Y^1 is absent, or is represented by a substituent selected from the group consisting of (C_3-C_{10}) cycloalkyl, (C_6-C_{10}) aryl, heteroaryl, and heterocyclic, any of which may be optionally substituted,
- 5 j) Y^2 is represented by a substituent selected from the group consisting of:
- hydrogen,
 - (C_1-C_{12}) alkyl, optionally substituted,
 - (C_2-C_{12}) alkenyl, optionally substituted,
 - (C_2-C_{12}) alkynyl, optionally substituted,
 - 10 (C_3-C_{10}) cycloalkyl, optionally substituted,
 - (C_3-C_{10}) cycloalkyl (C_1-C_6) alkyl, in which the alkyl and cycloalkyl moieties may each be optionally substituted,
 - (C_6-C_{10}) aryl, optionally substituted,
 - (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl, in which the alkyl and aryl moieties may each be optionally substituted,
 - 15 heteroaryl, optionally substituted,
 - heteroaryl (C_1-C_{12}) alkyl, in which the heteroaryl and alkyl moieties may each be optionally substituted,
 - heterocyclic, optionally substituted,
 - 20 heterocyclic (C_1-C_{12}) alkyl, in which the alkyl and heterocyclic moieties may each be substituted,
 - $(CH_2)_z-SR^3$,
 - $(CH_2)_z-OR^3$,
 - 25 $(CH_2)_z-NR^4R^5$,
 - $(CH_2)_z-COOR^3$,
 - $(CH_2)_z-CONR^3$,
 - $(CH_2)_z-NCOR^3$, and
 - $(CH_2)_zOCOR^3$;
- 30 k) R^3 is represented by a substituent selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_{12}) alkyl which may be optionally substituted, optionally substituted (C_6-C_{10}) aryl, and (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl, in which the alkyl and aryl moieties may each be optionally substituted,
- l) R^4 is represented by hydrogen, C_1-C_6 alkyl, or C_6-C_{10} aryl,
- 35 m) R^5 is represented by hydrogen or C_1-C_6 alkyl;
- n) or R^4 and R^5 may be combined with the adjacent nitrogen atom to form a heteroaryl or heterocyclic moiety.

12

The compounds of Formula I are androgen receptor modulators. The compounds have affinity for the androgen receptor and will cause a biological effect by binding to the receptor. Typically, the compounds will act as antagonists. In selected embodiments they will act as partial agonists, full agonists, or tissue selective agonists. As androgen receptor modulators, the compounds can be used to treat, or alleviate, conditions associated with inappropriate activation of the androgen receptor. Examples of such conditions for antagonists include, but are not limited to, acne, excess sebum secretion, androgenic alopecia, hormone dependant cancers such as prostate cancer, and hirsutism. Those compounds that are partial agonists, or full agonists, can be used to treat osteoporosis, hypogonadism, anemia, or to stimulate increases in muscle mass, especially in wasting diseases.

The invention is also directed to pharmaceutical compositions containing at least one of the compounds, in an amount effective to modulate activation of the androgen receptor. In a further embodiment, the invention is directed to an article of manufacture containing at least one of the compounds packaged for retail distribution, in association with instructions advising the consumer on how to use the compound to alleviate a condition associated with inappropriate activation of the androgen receptor. An additional embodiment is directed to the use of a compound as a diagnostic agent to detect inappropriate activation of the androgen receptor.

In a further embodiment, the compounds are used topically to induce and/or stimulate hair growth and/or to slow down hair loss. The compounds may also be used topically in the treatment of excess sebum and/or of acne.

In a further embodiment the compounds can be used in livestock such as cattle, pigs, chickens, fish, etc. The compounds will increase the growth rate, and enhance the lean meat to fat ratio in the animals, and improve feed efficiency.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The headings within this document are only being utilized expedite its review by the reader. They should not be construed as limiting the invention or claims in any manner.

Definitions and Exemplification

As used throughout this application, including the claims, the following terms have the meanings defined below, unless specifically indicated otherwise. The plural and singular should be treated as interchangeable, other than the indication of number:

- a. "halogen" refers to a chlorine, fluorine or bromine atom.
- b. "C₁-C₆ alkyl" refers to a branched or straight chained alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, pentyl, etc.

15

-6-

- 5 c. " C_1 - C_6 alkyl, optionally substituted" refers to a branched or straight chained alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, pentyl, etc. Such an alkyl group may be optionally substituted, in which up to 6 hydrogen atoms are replaced by a substituent selected from the group consisting of halogen, haloalkyl, hydroxy, thiol, cyano, and NR^6R^7 in which R^6 and R^7 are each independently represented by hydrogen or C_1 - C_6 alkyl.
- 10 d. " C_1 - C_{12} alkyl, optionally substituted" refers to a branched or straight chained alkyl group containing from 1 to 12 carbon atoms, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, hexyl, octyl, decyl, etc. Such an alkyl group may be optionally substituted, in which up to 8 hydrogen atoms are replaced by a substituent selected from the group consisting of halogen, haloalkyl, hydroxy, thiol, cyano, and NR^6R^7 , in which R^6 and R^7 are as defined above.
- 15 e. " C_2 - C_{12} alkenyl optionally substituted" refers to a straight-chain or branched-chain hydrocarbon radical containing from 2 to 12 carbon atoms and 1, or more, carbon-carbon double bonds. Examples of alkenyl radicals include ethenyl, propenyl, 1,4-butadienyl, 1-hexenyl, 1,3-octadienyl and the like. Such an alkenyl group may be optionally substituted, in which up to 8 hydrogen atoms are replaced by a substituent selected from the group consisting of halogen, haloalkyl, hydroxy, thiol, cyano, and NR^6R^7 , in which R^6 and R^7 are as defined above.
- 20 f. " C_2 - C_{12} alkynyl optionally substituted" refers to a straight-chain or branched-chain hydrocarbon radical containing from 2 to 12 carbon atoms and having 1, or more, carbon-carbon triple bonds. Examples of alkynyl radicals include ethynyl, propynyl, butynyl, octynyl, and the like. Such an alkynyl group may be optionally substituted, in which up to 8 hydrogen atoms are replaced by a substituent selected from the group consisting of halogen, hydroxy, haloalkyl, thiol, cyano, and $-NR^6R^7$, in which R^6 and R^7 are as defined above.
- 25 g. "haloalkyl" refers to a branched or straight chained alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms, in which at least one hydrogen atom is replaced with a halogen (i.e. C_1 - C_6 haloalkyl). Examples of suitable haloalkyl's include chloromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 1-fluoro-2-chloro-ethyl, 5-fluoro-hexyl, 3-difluoro-isopropyl, 3-chloro-isobutyl, etc.
- 30 h. " (C_1-C_2) alkyl substituted with one or more halogen atoms" refers to a straight chained alkyl group containing 1 or 2 carbon atoms, i.e., methyl or ethyl in which at least one hydrogen atom is replaced with a halogen (i.e. for example trifluoromethyl, dichloromethyl, etc.).
- 35

- i. "(C₁-C₂)alkoxy substituted with one or more halogen atoms" refers to a straight chained alkoxy group containing 1 or 2 carbon atoms, i.e., methoxy or ethoxy in which at least one hydrogen atom is replaced with a halogen (i.e. for example trifluoromethoxy, difluoromethoxy, etc.)
- 5 j. "C₁-C₆ alkoxy" refers to a straight or branched chain alkoxy group containing from 1 to 6 carbon atoms, such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, pentoxy, etc.
- 10 k. "haloalkoxy" refers to a branched or straight chained alkoxy group containing from 1 to 6 carbon atoms, in which at least one hydrogen atom is replaced with a halogen (i.e. C₁-C₆ haloalkoxy). Examples of suitable haloalkoxy's include chloromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 1-fluoro-2-chloro-ethoxy, 5-fluoro-hexoxy, 3-difluoro-isopropoxy, 3-chloro-isobutoxy, etc.
- 15 l. "(C₆-C₁₀)aryl" optionally substituted means a cyclic, aromatic hydrocarbon containing from 6 to 10 carbon atoms. Examples of aryl groups include phenyl, naphthyl and biphenyl. Such an aryl moiety may be optionally substituted with up to 4 non-hydrogen substituents, each substituent is independently selected from the group consisting of halogen, nitro, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₂)alkyl substituted with one or more halogens, (C₁-C₂)alkoxy substituted with one or more halogens, -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, SR⁶, SO₂R⁶ and NR⁶R⁷. R⁶ and R⁷ are each independently represented by C₁-C₆ alkyl or hydrogen. These substituents may be the same or different and may be located at any position of the ring, that is chemically permissible.
- 20 m. "(C₃-C₁₀) cycloalkyl" optionally substituted refers to a saturated or partially saturated monocyclic, bicyclic or tricyclic alkyl radical wherein each cyclic moiety has 3 to 10 carbon atoms. Examples of cycloalkyl radicals include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclooctyl, and the like. Such a cycloalkyl group may be optionally substituted, in which up to 4 hydrogen atoms are replaced by a substituent selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₂)alkyl substituted with one or more halogens, (C₁-C₂)alkoxy substituted with one or more halogens, -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, SR⁶, SO₂R⁶ and NR⁶R⁷, in which R⁶ and R⁷ are as defined above.
- 25 n. "heteroaryl" refers to an aromatic ring having one, or more, heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur. More specifically, it refers to a 5- or 6-, membered ring containing 1, 2, 3, or 4 nitrogen atoms; 1 oxygen atom; 1 sulfur atom; 1 nitrogen and 1 sulfur atom; 1 nitrogen and 1 oxygen atom; 2
- 30
- 35

nitrogen atoms and 1 oxygen atom; or 2 nitrogen atoms and 1 sulfur atom. The 5-membered ring has 2 double bonds and the 6-membered ring has 3 double bonds. The term heteroaryl also includes bicyclic groups in which the heteroaryl ring is fused to a benzene ring, heterocyclic ring, a cycloalkyl ring, or another heteroaryl ring. Examples of such heteroaryl ring systems include, but are not limited to, pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, indolyl, thiazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, purinyl, quinolinyl, benzofuran, tetrazole, isoquinolinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, triazolyl, benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzoxazolyl, 7-benzimidazolyl, or benzothiazolyl.

- o. "heteroaryl, optionally substituted," refers to a heteroaryl moiety as defined immediately above, in which up to 4 carbon atoms of the heteroaryl moiety may be substituted with a substituent, each substituent is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₂)alkyl substituted with one or more halogens, (C₁-C₂)alkoxy substituted with one or more halogens, SO₂R⁶, C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, SR⁶, and NR⁶R⁷, in which R⁶ and R⁷ are as defined above.
- p. "heterocycle" or "heterocyclic ring" refers to any 3- or 4-membered ring containing a heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur; or a 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-membered ring containing 1, 2, or 3 nitrogen atoms; 1 oxygen atom; 1 sulfur atom; 1 nitrogen and 1 sulfur atom; 1 nitrogen and 1 oxygen atom; 2 oxygen atoms in non-adjacent positions; 1 oxygen and 1 sulfur atom in non-adjacent positions; or 2 sulfur atoms in non-adjacent positions. The 5-membered ring has 0 to 1 double bonds, the 6- and 7-membered rings have 0 to 2 double bonds, and the 8, 9, or 10 membered rings may have 0, 1, 2, or 3 double bonds. The term "heterocyclic" also includes bicyclic groups in which any of the above heterocyclic rings is fused to a benzene ring, a cyclohexane or cyclopentane ring or another heterocyclic ring (for example, indolyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrahydroquinolyl, benzofuryl, dihydrobenzofuryl or benzothienyl and the like). Heterocyclics include: pyrrolidinyl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydrothiophenyl, piperidinyl, piperazinyl, azepane, azocane, morpholinyl, isochromyl, quinolinyl, tetrahydrotriazine, tetrahydropyrazole, dihydro-oxathiol-4-yl, dihydro-1*H*-isoindole, tetrahydro-oxazolyl, tetrahydro-oxazinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyrimidinyl, dioxolinyl, octahydrobenzofuranlyl, octahydrobenzimidazolyl, and octahydrobenzothiazolyl.
- q. "heterocyclic, optionally substituted" refers to a heterocyclic moiety as defined immediately above, in which up to 4 carbon atoms of the heterocycle moiety

17

-9-

may be substituted with a substituent, each substituent is independently selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₂)alkyl substituted with one or more halogens, (C₁-C₂)alkoxy substituted with one or more halogens, -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, SR⁶, SO₂R⁶ and NR⁶R⁷, in which R⁶ and R⁷ are as defined above. Any nitrogen atom within such a heterocyclic ring may optionally be substituted with (C₁-C₆) alkyl, if such substitution is chemically permissible.

- r. "androgen" refers to testosterone and its precursors and metabolites, and 5-alpha reduced androgens, including but not limited to dihydrotestosterone. Androgen refers to androgens from the testis, adrenal gland, and ovaries, as well as all forms of natural, synthetic and substituted or modified androgens.
- s. "pharmaceutically acceptable" means suitable for use in mammals.
- t. "salts" is intended to refer pharmaceutically acceptable salts and to salts suitable for use in industrial processes, such as the preparation of the compound.
- u. "pharmaceutically acceptable salts" is intended to refer to either pharmaceutically acceptable acid addition salts or "pharmaceutically acceptable basic addition salts" depending upon actual structure of the compound.
- v. "pharmaceutically acceptable acid addition salts" is intended to apply to any non-toxic organic or inorganic acid addition salt of the base compounds represented by Formula I or any of its intermediates. Illustrative inorganic acids which form suitable salts include hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, and phosphoric acid and acid metal salts such as sodium monohydrogen orthophosphate, and potassium hydrogen sulfate. Illustrative organic acids, which form suitable salts include the mono-, di-, and tricarboxylic acids. Illustrative of such acids are for example, acetic, glycolic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, malic, tartaric, citric, ascorbic, maleic, hydroxymaleic, benzoic, hydroxy-benzoic, phenylacetic, cinnamic, salicylic, 2-phenoxybenzoic, p-toluenesulfonic acid, and sulfonic acids such as methane sulfonic acid and 2-hydroxyethane sulfonic acid. Such salts can exist in either a hydrated or substantially anhydrous form. In general, the acid addition salts of these compounds are soluble in water and various hydrophilic organic solvents, and which in comparison to their free base forms, generally demonstrate higher melting points.
- w. "pharmaceutically acceptable basic addition salts" is intended to apply to any non-toxic organic or inorganic basic addition salts of the compounds represented by Formula I, or any of its intermediates. Illustrative bases which

103

-10-

form suitable salts include alkali metal or alkaline-earth metal hydroxides such as sodium, potassium, calcium, magnesium, or barium hydroxides; ammonia, and aliphatic, alicyclic, or aromatic organic amines such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, and picoline.

5

- x. "prodrug" refers to compounds that are rapidly transformed in vivo to yield the parent compound of the above formulas, for example, by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference.

10

- y. "compound of Formula I", "compounds of the invention", and "compounds" are used interchangeably throughout the application and should be treated as synonyms.

15

- z. "patient" refers to warm blooded animals such as, for example, guinea pigs, mice, rats, gerbils, cats, rabbits, dogs, monkeys, chimpanzees, stump tail macques, and humans.

20

- aa. "treat" refers to the ability of the compounds to either relieve, alleviate, or slow the progression of the patient's disease (or condition) or any tissue damage associated with the disease.

- bb. "livestock" refers to animals suitable for human meat consumption. Examples include pigs, cattle, chickens, fish, turkeys, rabbits, etc.

- cc. "isomer" means "stereoisomer" and "geometric isomer" as defined below.

25

- dd. "stereoisomer" means compounds that possess one or more chiral centers and each center may exist in the R or S configuration. Stereoisomers includes all diastereomeric, enantiomeric and epimeric forms as well as racemates and mixtures thereof.

- ee. "geometric isomer" means compounds that may exist in cis, trans, anti, entgegen (E), and zusammen (Z) forms as well as mixtures thereof.

30

Certain of the compounds of the formula (I) may exist as geometric isomers. The compounds of the formula (I) may possess one or more asymmetric centers, thus existing as two, or more, stereoisomeric forms. The present invention includes all the individual stereoisomers and geometric isomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof. Individual enantiomers can be obtained by chiral separation or using the relevant enantiomer in the synthesis.

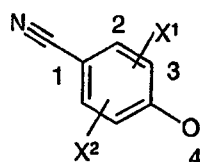
35

19

-11-

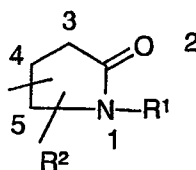
In addition, the compounds of the present invention can exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of the present invention. The compounds may also exist in one or more crystalline states, i.e. polymorphs, or they may exist as amorphous solids. All such forms are encompassed by the claims.

All of the compounds of Formula I contain a benzonitrile moiety. To further exemplify the invention, the numbering system for this ring and its substitution pattern is shown below:



Position 1 of this benzonitrile is substituted with a cyano moiety as depicted above. Position 4 is substituted with an oxygen atom forming an ether moiety. The benzonitrile will be further substituted, as depicted by X¹, at any of position 2, 3, 5 or 6 with a halogen atom, a cyano group, a (C₁-C₆) alkyl group, a (C₁-C₆) alkoxy group, a nitro, a haloalkoxy moiety or a haloalkyl moiety. Typically, it will be a halogen or haloalkyl moiety located at the 2- or 6-position. More typically it will be trifluoromethyl located at the 2 or 6-position of the benzonitrile. The benzonitrile may optionally be further substituted, as indicated by X², with a third substituent, selected from the group consisting of halogen, cyano, (C₁-C₆) alkyl, (C₁-C₆) alkoxy, a nitro, haloalkoxy and haloalkyl which may be located at any remaining position of the benzonitrile.

All of the compounds of Formula I contain a lactam moiety. To further exemplify the invention, the numbering system for these rings is shown below. In one embodiment, the lactam is a 2-oxopyrrolidine, (i.e. hereinafter "ring (i)")

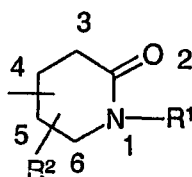


A nitrogen atom is located at position 1 of the lactam. It may optionally be substituted with one of the entities listed above for R¹. Position 2 will always be substituted with the oxo function depicted above. The lactam may be bonded to the ether linkage (if n is 0), or to the methylene moiety (if n is 1) at any of positions 3, 4, or 5. Typically, the lactam will be connected to the ether linkage via position 3. The lactam may be further substituted at the remaining positions as indicated by the R² moiety. Any of positions 3, 4, or 5 may be mono-substituted, or di-substituted (if chemically permissible).

-12-

Typically, position 4 will be di-substituted with a lower alkyl moiety (i.e. C₁-C₆ alkyl). More typically position 4 will be di-substituted with two methyl functions.

In a second embodiment, the lactam moiety is a 2-oxo-piperidine as shown below (i.e. ring ii):



A nitrogen atom is located at position 1 of the lactam ring. It may optionally be substituted with one of the entities listed above for R¹. Position 2 will always be substituted with the oxo function depicted above. The lactam may be bonded to the ether linkage (if n is 0), or to the methylene moiety (if n is 1) at any of positions 3, 4, 5 or 6. Typically, the lactam will be connected to the ether linkage via position 3. The lactam may be further substituted at the remaining positions as indicated by the R² moiety. Any of positions 3, 4, 5, or 6 may be mono-substituted, or di-substituted (if chemically permissible).

More specific embodiments of the invention include compounds of Formula I in which:

- i) X¹ is chloro or trifluoromethyl and is located at the 2-position of the phenyl ring, and X² is hydrogen;
- ii) X¹ is chloro or trifluoromethyl and is located at the 2-position of the phenyl ring, X² is hydrogen, and n is 0;
- iii) X¹ is trifluoromethyl and is located at the 2-position of the phenyl ring, X² is hydrogen, and n is 0;
- iv) X¹ is trifluoromethyl and is located at the 2-position of the phenyl ring, X² is hydrogen, n is 0, and A is represented by ring (i);
- v) X¹ is trifluoromethyl and is located at the 2-position of the phenyl ring, X² is hydrogen, n is 0, and A is represented by ring (i) in which R² represents a di-substitution at position 4 of the pyrrolidine ring;
- vi) X¹ is trifluoromethyl and is located at the 2-position of the phenyl ring, X² is hydrogen, n is 0 in which the oxygen atom is bonded to position 3 of the lactam, and A is represented by ring (i) in which R² represents a di-substitution at position 4 of the pyrrolidine ring;
- vii) X¹ is trifluoromethyl and is located at the 2-position of the phenyl ring, X² is hydrogen, n is 0 in which the oxygen atom is bonded to position 3

- 5
viii) of the lactam, and A is represented by ring (i) in which R² represents C₁₋₆ alkyl, typically dimethyl, located at position 4 of the pyrrolidine ring; X¹ is trifluoromethyl and is located at the 2-position of the phenyl ring, X² is hydrogen, n is 0 in which the oxygen atom is bonded to position 3 of the lactam, and A is represented by ring (i) in which R² represents dimethyl located at position 4 of the pyrrolidine ring and R¹ is represented by C_{1-C₆} alkyl;
- 10
ix) X¹ is trifluoromethyl and is located at the 2-position of the phenyl ring, X² is hydrogen, n is 0 in which the oxygen atom is bonded to position 3 of the lactam, and A is represented by ring (i) in which R² represents dimethyl located at position 4 of the pyrrolidine ring and R¹ is represented by optionally substituted benzyl;
- 15
x) X¹ is trifluoromethyl and is located at the 2-position of the phenyl ring, X² is hydrogen, n is 0 in which the oxygen atom is bonded to position 3 of the lactam, and A is represented by ring (i) in which R² represents dimethyl located at position 4 of the pyrrolidine ring and R¹ is represented by SO₂-C_{1-C₆} alkyl, and;
- 20
xi) X¹ is trifluoromethyl and is located at the 2-position of the phenyl ring, X² is hydrogen, n is 0 in which the oxygen atom is bonded to position 3 of the lactam, and A is represented by ring (i) in which R² represents dimethyl located at position 4 of the pyrrolidine ring and R¹ is represented by SO₂-phenyl, in which the phenyl may be optionally substitute.

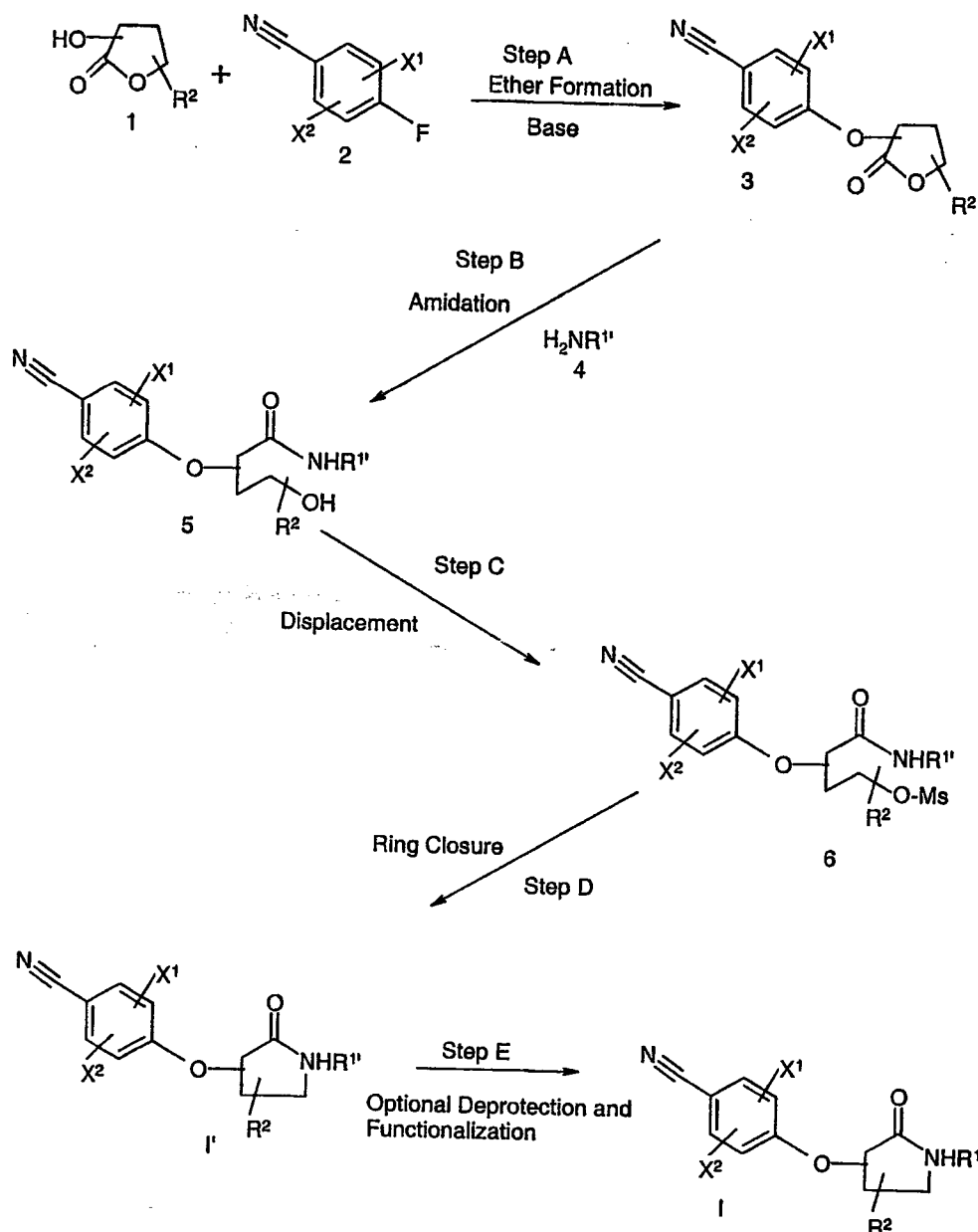
Synthesis

25
The compounds of Formula I can be prepared using methods known in the art for the preparation of ethers. The reader's attention is directed to European Patent Application Number 58932, published September 1, 1982, for a generalized description of the preparation aryl ethers.

30
Scheme I below provides an overview of one such technique for preparing compounds in which A is represented by ring (i), i.e. a 2-oxopyrrolidinone.

-14-

SCHEME I



As depicted above, one of the starting materials for Step A is an alcohol as depicted by structure 1. R^2 should be represented by the same substituent(s) as is desired in the final product. Such lactones are known in the art. Many may be purchased from known commercial sources. Alternatively, they can be prepared as described in United States Patent Application Serial no. 60/605,896 filed August 31, 2004.

The other starting material for Step A is a 4-fluoro-benzonitrile as depicted by structure 2. X^1 and X^2 should each be represented by the same substituent as desired in the final product. These benzonitriles are known in the art and may be synthesized as described by Japanese Patent Application Number 01097937.

In Step A, the lactone of structure 3 is produced via a nucleophilic substitution as is known in the art. The alcohol of structure 1 is contacted with a slight excess of a base,

23

-15-

such as sodium hydride, potassium t-butoxide, etc., to produce an alkoxide ion. The reaction is carried out in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, under an inert atmosphere (typically nitrogen) at a temperature of about 0°C. The alcohol is stirred with the base for a period of time ranging from 5 to 60 minutes.

5 One equivalent of the 4-fluoro-benzonitrile of structure 2 is then added to the reaction medium and the reactants are stirred for a sufficient period of time to allow the alkoxide ion to displace the fluorine from the benzonitrile. This typically takes from 30 minutes to 24 hours. The reaction is typically allowed to warm to room temperature.

10 The resulting lactone depicted by structure 3 can be recovered by extraction, evaporation, or other techniques known in the art. It may optionally be purified by chromatography, recrystallization, distillation, or other techniques known in the art prior to carrying out the amidation depicted in Step B.

15 Alternatively, the etherification can be carried out using a weak base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, magnesium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, potassium phosphate, sodium phosphate, potassium phosphonate, sodium phosphonate, sodium bicarbonate, etc. Reactions with weak bases are typically carried out under hydrous conditions (i.e. an admixture of water and an organic solvent such as dimethylformamide, tetrahydrofuran, etc.). The 4-fluoro-benzonitrile of structure 2 and the alcohol of structure of 1 are
20 contacted in the presence of the base at a temperature ranging from room temperature to reflux.

In Step B, the lactone of structure 3 is contacted with an amine as depicted by structure 4, cleaving the lactone ring, resulting in the generation of an amide as depicted by structure 5. In the amine, R' may be represented by the same substituent as is
25 desired in the final product. Alternatively, it may be represented by a protecting group such as 2,4-dimethoxy-benzyl, etc. One skilled in the art can readily determine whether it is ultimately more efficient to incorporate the desired R¹ moiety into the molecule in Step B or optional Step E.

30 The amidation of Step B is carried out using techniques known in the art. An excess of the amine of structure 4 is contacted with the lactone of structure 3 at ambient temperatures in a solvent such as tetrahydrofuran, methanol, etc. The reactants are stirred under a nitrogen atmosphere until the reaction is completed (i.e. from 1 hour to one week).

35 The resulting amide of structure 5 can be recovered by extraction, evaporation, or other techniques known in the art. It may optionally be purified by chromatography, recrystallization, distillation, or other techniques known in the art, prior to carrying out the displacement reaction depicted in Step C

In Step C, the hydrogen atom of the hydroxyl function is displaced with a leaving group, such as a mesylate anion. Such displacement reactions are well known. For

2A

example, an excess of methanesulfonyl chloride is contacted with the amide produced in Step C, at reduced temperatures (0°C) in the presence of a base, such as pyridine. The reactants are typically stirred at reduced temperatures to allow the reaction to proceed to completion, generating the mesylate of structure 6. The resulting mesylate may be recovered by extraction, evaporation, or other techniques known in the art. It may optionally be purified by chromatography, recrystallization, distillation, or other techniques known in the art prior.

In Step D, the O-mesylated amide of structure 6 is subjected to a ring closure reaction thereby producing the lactam of structure I'. The ring closure may be carried out as is known in the art. The O-mesylated amide of structure 6 is contacted with an excess of a strong base, such as sodium hydride, in an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The reactants are typically stirred at room temperature to allow the reaction to proceed to completion. The resulting lactam may be recovered by extraction, evaporation, or other techniques known in the art. It may optionally be purified by chromatography, recrystallization, distillation, or other techniques known in the art prior.

Alternatively, the ring closure can be carried out using a weak base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, magnesium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, potassium phosphate, sodium phosphate, potassium phosphonate, sodium phosphonate, sodium bicarbonate, etc. Reactions with weak bases are typically carried out under hydrous conditions (i.e. an admixture of water and an organic solvent such as dimethylformamide, tetrahydrofuran, etc.). The O-mesylated amide of structure 6 is contacted with the base at a temperature ranging from room temperature to reflux.

Depending upon the substituent that R¹ is to represent in the final product, it may be necessary to carry out the deprotection/functionalization reaction depicted in Step E. This reaction will place the desired functional group onto the nitrogen atom of the lactam (i.e. R¹.) One skilled in the art can readily determine whether it is more expeditious to introduce the desired R¹ substituent into the molecule during Step B or Step E.

The deprotection reaction will vary depending upon the identity of the protecting group. For example, if a benzyl protecting group is utilized, it may be removed by contacting it with trifluoroacetic acid and triethylsilane under heat. Other protecting groups may be used. The reader's attention is directed to T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991 for a further discussion of potential protecting groups and their removal.

The desired R¹ may be placed on the nitrogen atom of the lactam using synthetic techniques well known in the art. For example, if R¹ is a sulfonamide, it will typically be added in Step E. This sulfonamidation may be carried out as is known in the art. For example, the deprotected lactam of structure I' is contacted with an excess of a strong

25

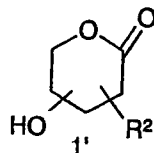
-17-

base such as sodium hydride at room temperature. An excess of the appropriate sulfonyl chloride is then added to the reaction mixture and stirred until complete. The desired compound of formula I may then be recovered by evaporation, extraction, etc. as is known in the art. It may optionally be purified by chromatography, recrystallization, distillation, or other techniques known in the art prior. Alternatively, bases such as lithium bis(trimethylsilyl) amide, which is also referred to as lithium hexamethyl disilyl amide ("LiHMDS" may be used.

Likewise an acyl linkage may be added in step E. This amidation may be carried out as is known in the art. For example, the deprotected lactam of structure I' is contacted with an excess of a strong base such as sodium hydride at room temperature. An excess of the appropriate acid chloride is then added to the reaction mixture and stirred until complete. The desired compound of formula I may then be recovered by evaporation, extraction, etc. as is known in the art. It may optionally be purified by chromatography, recrystallization, distillation, or other techniques known in the art prior.

An alkyl linkage may also be added in Step E. This alkyl linkage may be an alkyl group, an arylalkyl group, a heterocyclicalkyl group, a heteroarylalkyl group, a cycloalkylalkyl group, etc. The deprotected lactam of structure I' is contacted with an excess of a strong base, such as sodium hydride, at room temperature. An excess of the appropriate haloalkyl moiety is then added to the reaction mixture and stirred until complete. The desired compound of formula I may then be recovered by evaporation, extraction, etc. as is known in the art. It may optionally be purified by chromatography, recrystallization, distillation, or other techniques known in the art prior. Alternative R¹ moieties may be placed on the nitrogen of the lactam, using synthetic procedures analogous to those described above and well known in the art.

The reaction scheme described above applies equally to those compounds in which A is represented by ring (ii), i.e. a 2-oxo-piperidine. The only modification required pertains to one of the starting materials utilized in Step A. A 2-oxo-pyran as depicted below by structure 1' is substituted in place of the 2-oxo-furan depicted above as structure 1. After this substitution, Steps B-E may be carried out in the same manner as described above.



As would be appreciated by those skilled in the art, some of the methods useful for the preparation of such compounds, as discussed above, may require protection of a particular functionality, e.g., to prevent interference by such functionality in reactions at other sites within the molecule or to preserve the integrity of such functionality. The need for, and type of, such protection is readily determined by one skilled in the art, and will

-18-

vary depending on, for example, the nature of the functionality and the conditions of the selected preparation method. See, e.g., T.W. Greene, *supra*.

Some of the compounds of this invention are acidic and they form salts with pharmaceutically acceptable cations. Some of the compounds of this invention are basic and form salts with pharmaceutically acceptable anions. All such salts are within the scope of this invention and they can be prepared by conventional methods such as combining the acidic and basic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium, as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration, by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate. The compounds are obtained in crystalline form according to procedures known in the art, such as by dissolution in an appropriate solvent(s) such as ethanol, hexanes or water/ethanol mixtures.

Medical and Cosmetic Uses

The compounds of Formula I are androgen receptor modulators. They can be used to alleviate conditions associated with inappropriate activation of the androgen receptor. Compounds acting as androgen antagonists may be used to treat, or alleviate, hormone dependent cancers such as prostate carcinomas, benign hyperplasia of the prostate, acne, hirsutism, excess sebum, alopecia, hypertrichosis, precocious puberty, prostamegaly, virilization, and polycystic ovary syndrome. Compounds acting as partial agonists, or full agonists, may be used to treat, or alleviate, male hypogonadism, male sexual dysfunction (impotence, male dysspermatogenic sterility), abnormal sex differentiation (male hermaphroditism), male delayed puberty, male infertility, aplastic anemia, hemolytic anemia, sickle cell anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, myelofibrosis, renal anemia, wasting diseases (post operative, malignant tumor, trauma, chronic renal disease, burn or AIDS induced), abatement of pain in terminal carcinoma of female genitalia, inoperable breast cancer, mastopathy, endometriosis, female sexual dysfunction, osteoporosis, wound healing and muscle tissue repair.

In order to exhibit the therapeutic properties described above, the compounds need to be administered in a quantity sufficient to modulate activation of the androgen receptor. This amount can vary depending upon the particular disease/condition being treated, the severity of the patient's disease/condition, the patient, the particular compound being administered, the route of administration, and the presence of other underlying disease states within the patient, etc. When administered systemically, the compounds typically exhibit their effect at a dosage range of from about 0.1 mg/kg/day to about 100 mg/kg/day for any of the diseases or conditions listed above. Repetitive daily administration may be desirable and will vary according to the conditions outlined above.

27

-19-

The compounds of the present invention may be administered by a variety of routes. They may be administered orally. The compounds may also be administered parenterally (i.e., subcutaneously, intravenously, intramuscularly, intraperitoneally, or intrathecally), rectally, or topically.

5 In a typical embodiment, the compounds are administered topically. Topical administration is especially appropriate for hirsutism, alopecia, acne and excess sebum. The dose will vary, but as a general guideline, the compound will be present in a dermatologically acceptable carrier in an amount of from about 0.01 to 50 w/w%, and more typically from about 0.1 to 10 w/w%. The dermatological preparation will be applied
10 to the affected area from 1 to 4 times daily. "Dermatologically acceptable" refers to a carrier which may be applied to the skin or hair, and which will allow the drug to diffuse to the site of action. More specifically, it refers the site where inhibition of activation of an androgen receptor is desired.

15 In a further embodiment, the compounds are used topically to relieve alopecia, especially androgenic alopecia. Androgens have a profound effect on both hair growth and hair loss. In most body sites, such as the beard and pubic skin, androgens stimulate hair growth by prolonging the growth phase of the hair cycle (anagen) and increasing follicle size. Hair growth on the scalp does not require androgens but, paradoxically, androgens are necessary for balding on the scalp in genetically predisposed individuals
20 (androgenic alopecia) where there is a progressive decline in the duration of anagen and in hair follicle size. Androgenic alopecia is also common in women where it usually presents as a diffuse hair loss rather than showing the patterning seen in men.

While the compounds will most typically be used to alleviate androgenic alopecia, the invention is not limited to this specific condition. The compounds may be used to
25 alleviate any type of alopecia. Examples of non-androgenic alopecia include alopecia areata, alopecia due to radiotherapy or chemotherapy, scarring alopecia, stress related alopecia, etc. As used in this application, "alopecia" refers to partial or complete hair loss on the scalp.

30 Thus, the compounds can be applied topically to the scalp and hair to prevent, or alleviate balding. Further, the compound can be applied topically in order to induce or promote the growth of hair on the scalp.

In a further embodiment of the invention, a compound of Formula I is applied topically in order to prevent the growth of hair in areas where such hair growth is not desired. One such use will be to alleviate hirsutism. Hirsutism is excessive hair growth in
35 areas that typically do not have hair (i.e. a female face). Such inappropriate hair growth occurs most commonly in women and is frequently seen at menopause. The topical administration of the compounds will alleviate this condition leading to a reduction, or elimination of this inappropriate, or undesired, hair growth.



-20-

The compounds may also be used topically to decrease sebum production. Sebum is composed of triglycerides, wax esters, fatty acids, sterol esters and squalene. Sebum is produced in the acinar cells of the sebaceous glands and accumulates as these cells age. At maturation, the acinar cells lyse, releasing sebum into the luminal duct so that it may be deposited on the surface of the skin.

In some individuals, an excessive quantity of sebum is secreted onto the skin. This can have a number of adverse consequences. It can exacerbate acne, since sebum is the primary food source for *Propionbacterium acnes*, the causative agent of acne. It can cause the skin to have a greasy appearance, typically considered cosmetically unappealing.

Formation of sebum is regulated by growth factors and a variety of hormones including androgen. The cellular and molecular mechanism by which androgens exert their influence on the sebaceous gland has not been fully elucidated. However, clinical experience documents the impact androgens have on sebum production. Sebum production is significantly increased during puberty, when androgen levels are their highest. Anti-androgens, such as finasteride, have been shown to decrease androgen secretion. For additional information on sebum production and androgens role in skin metabolism, see Moshell et al, Progress in Dermatology, vol. 37, No. 4, Dec. 2003.

Thus, the compounds of formula I inhibit the secretion of sebum and thus reduce the amount of sebum on the surface of the skin. The compounds can be used to treat a variety of dermal diseases such as acne or seborrheic dermatitis.

In addition to treating diseases associated with excess sebum production, the compounds can also be used to achieve a cosmetic effect. Some consumers believe that they are afflicted with overactive sebaceous glands. They feel that their skin is oily and thus unattractive. These individuals can utilize the compounds of Formula I to decrease the amount of sebum on their skin. Decreasing the secretion of sebum will alleviate oily skin in individuals afflicted with such conditions.

The compounds may also be used to treat sebaceous hyperplasia. Sebaceous hyperplasia is the term used for enlarged sebaceous glands seen on the skin of the middle-aged and elderly. Most typically they occur on the forehead or cheeks. While these enlarged glands are not harmful, many individuals feel that they are cosmetically unattractive. Isotretinoin, which reduces sebum secretion, has been shown to reduce the size of these enlarged glands. Thus, by reducing sebum secretion, these compounds will also alleviate sebaceous hyperplasia.

In a further embodiment, those compounds acting as partial agonists, or full agonists, may be used to treat, or alleviate, osteoporosis. Osteoporosis is characterized by bone loss, resulting from an imbalance between bone resorption (destruction) and bone formation, which starts in the fourth decade and continues throughout life at the rate of about 1-4% per year (Eastell, Treatment of postmenopausal osteoporosis, New Eng. J.

Med. 338: 736, 1998). In the United States, there are currently about 20 million people with detectable fractures of the vertebrae due to osteoporosis. In addition, there are about 250,000 hip fractures per year due to osteoporosis, associated with a 12%-20% mortality rate within the first two years, while 30% of patients require nursing home care after the fracture and many never become fully ambulatory again. In postmenopausal women, estrogen deficiency leads to increased bone resorption resulting in bone loss in the vertebrae of around 5% per year, immediately following menopause. Thus, first line treatment/prevention of this condition is inhibition of bone resorption by bisphosphonates, estrogens, selective estrogen receptor modulators (SERMs) and calcitonin. However, inhibitors of bone resorption are not sufficient to restore bone mass for patients who have already lost a significant amount of bone. The increase in spinal BMD attained by bisphosphonate treatment can reach 11% after 7 years of treatment with alendronate. In addition, as the rate of bone turnover differs from site to site; higher in the trabecular bone of the vertebrae than in the cortex of the long bones, the bone resorption inhibitors are less effective in increasing hip BMD and preventing hip fracture. Therefore, osteoanabolic agents, which increase cortical/periosteal bone formation and bone mass of long bones, would address an unmet need in the treatment of osteoporosis especially for patients with high risk of hip fractures.

A number of studies demonstrate that androgens are osteoanabolic in women and men. Anabolic steroids, such as nandrolone decanoate or stanozolol, have been shown to increase bone mass in postmenopausal women. Beneficial effects of androgens on bone in post-menopausal osteoporosis are well documented in recent studies using combined testosterone and estrogen administration (Hofbauer, et al., Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies, Eur. J. Endocrinol. 140, 271-286, 1999). Thus those compounds of Formula I exhibiting agonist or partial agonist activity may be used to treat, or alleviate, osteoporosis, including primary osteoporosis such as senile, postmenopausal and juvenile osteoporosis, as well as secondary osteoporosis, such as osteoporosis due to hyperthyroidism or Cushing syndrome (due to corticosteroid treatment), acromegaly, hypogonadism, dysosteogenesis and hypophosphatasemia. Other bone related indications amenable to treat from androgen agonists include osteoporotic fracture, childhood idiopathic bone loss, alveolar bone loss, mandibular bone loss, bone fracture, osteotomy, periodontitis, or prosthetic ingrowth.

Those compounds acting as agonists, or partial agonists, can also be used to stimulate muscle mass in patients afflicted with wasting diseases, such as AIDS, cancer cachexia, burns, renal disease, etc. Patients suffering from trauma, bedsores, age, etc. can also benefit from the anabolic effects of androgens.

Co-Administration

-22-

In a further embodiment of the invention, the compounds of Formula I can be co-administered with other compounds to further enhance their activity, or to minimize potential side effects. For example, potassium channel openers, such as minoxidil, are known to stimulate hair growth and to induce anagen. Examples of other potassium channel openers include (3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-methyl-3-oxopyridazin-6-yl)oxy-3-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)sulphonyl-2,2,3-trimethyl-2H-benzo[b]pyran, diazoxide, and P1075 which is under development by Leo Pharmaceuticals. Such compounds can be co-administered with the compounds of Formula I to alleviate alopecia.

Thyroid hormone is also known to stimulate hair growth. Synthetic thyroid hormone replacements (i.e., thyromimetics) have also been shown to stimulate hair growth. Such thyromimetics have been described in the literature previously. The reader's attention is directed to European Patent Application No. 1262177, the contents of which are hereby incorporated by reference, for a discussion of such compounds and their use to alleviate alopecia. One particular compound of interest is 2-{4-[3-(4-Fluorobenzyl)-4-hydroxy-phenoxy]-3,5-dimethyl-phenyl}-2H-[1,2,4]triazine-3,5-dione. Such compounds can be co-administered with the compounds of Formula I to alleviate alopecia.

Anti-androgens can work by a number of different mechanisms. For example, some compounds block the conversion of testosterone to 5- α -dihydrotestosterone, which is responsible for the biological effect in many tissues. 5-Alpha-reductase inhibitors, such as finasteride, have been shown to stimulate hair growth and to decrease sebum production. Finasteride is commercially available from Merck under the trade name Propecia[®]. Examples of other 5- α -reductase inhibitors include dutasteride (Glaxo Smithkline). Such compounds can be co-administered with the compounds of Formula I to alleviate alopecia and/or to decrease sebum production.

Protein kinase C inhibitors have also been shown to stimulate hair growth and induce anagen. Calphostin C, which is a selective inhibitor of protein kinase C, has been shown to induce anagen. Other selective protein kinase C inhibitors, such as hexadecylphosphocholine, palmitoyl-DL-carnitine chloride, and polymyxin B sulfate have also been shown to induce anagen. [Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2000 May-Aug;13(3-4):133-42]. Any such protein kinase C inhibitor can be co-administered with a compound of Formula I to alleviate alopecia.

Immunophilins are a family of cytoplasmic proteins. Their ligands include cyclosporin and FK506. They are derived from fungi and were developed primarily for their potent immunosuppressive properties. Cyclosporin binds to the proteins, cyclophilins, while FK506 binds to FK binding proteins (FKBPs). All of these compounds have been shown to stimulate hair growth and induce anagen. Any such immunophilin ligands can be co-administered with a compound of Formula I to alleviate alopecia.

31

Acyl CoA cholesterol acyl transferase (ACAT) inhibitors were initially evaluated for the treatment of elevated serum cholesterol. It was subsequently discovered that these compounds decrease sebum production (United States Patent No. 6,133,326). Any such ACAT inhibitor can be co-administered with a compound of formula I to decrease sebum production, alleviate oily skin, etc.

Antibiotics, such as tetracycline and clindamycin, have been used to alleviate acne. The antibiotic eradicates the microorganism, *Propionbacterium acnes*, leading to a reduction in the patient's acne. The compounds of Formula I can be co-administered with any antibiotic suitable for the treatment of acne.

Retinoids, such as isotretinoin, have been shown to decrease sebum production and are used to treat acne. These retinoids can be co-administered with a compound of Formula I in order to decrease sebum production and/or to treat acne.

Estrogen and progesterone have each been shown to decrease sebum production. These compounds, or any synthetic agonist of such compounds, may be co-administered with a compound of formula I in order to decrease sebum production.

As used in this application, co-administered refers to administering a compound of Formula I with a second medicinal, typically having a differing mechanism of action, using a dosing regimen that promotes the desired result. This can refer to simultaneous dosing, dosing at different times during a single day, or even dosing on different days. The compounds can be administered separately or can be combined into a single formulation. Techniques for preparing such formulations are described below.

Formulations

If desired, the compounds can be administered directly without any carrier. However, to ease administration, they will typically be formulated into pharmaceutical carriers. Likewise, they will most typically be formulated into dermatological, or cosmetic carriers. In this application the terms "dermatological carrier" and "cosmetic" carrier are being used interchangeably. They refer to formulations designed for administration directly to the skin or hair.

Pharmaceutical and cosmetic compositions can be manufactured utilizing techniques known in the art. Typically an effective amount of the compound will be admixed with a pharmaceutically/cosmetically acceptable carrier.

For oral administration, the compounds can be formulated into solid or liquid preparations such as capsules, pills, tablets, lozenges, melts, powders, suspensions, or emulsions. Solid unit dosage forms can be capsules of the ordinary gelatin type containing, for example, surfactants, lubricants and inert fillers such as lactose, sucrose, and cornstarch or they can be sustained release preparations.

5 In another embodiment, the compounds of Formula I can be tableted with conventional tablet bases such as lactose, sucrose, and cornstarch in combination with binders, such as acacia, cornstarch, or gelatin, disintegrating agents such as potato starch or alginic acid, and a lubricant such as stearic acid or magnesium stearate. Liquid preparations are prepared by dissolving the active ingredient in an aqueous or non-aqueous pharmaceutically acceptable solvent, which may also contain suspending agents, sweetening agents, flavoring agents, and preservative agents as are known in the art.

10 For parenteral administration, the compounds may be dissolved in a physiologically acceptable pharmaceutical carrier and administered as either a solution or a suspension. Illustrative of suitable pharmaceutical carriers are water, saline, dextrose solutions, fructose solutions, ethanol, or oils of animal, vegetative, or synthetic origin. The pharmaceutical carrier may also contain preservatives, buffers, etc., as are known in the art. When the compounds are being administered intrathecally, they may also be
15 dissolved in cerebrospinal fluid as is known in the art.

The compounds of this invention will typically be administered topically. As used herein, topical refers to application of the compounds (and optional carrier) directly to the skin and/or hair. The topical composition according to the present invention can be in the form of solutions, lotions, salves, creams, ointments, liposomes, sprays, gels, foams,
20 roller sticks, or any other formulation routinely used in dermatology.

Thus, a further embodiment relates to cosmetic or pharmaceutical compositions, in particular dermatological compositions, which comprise at least one of the compounds corresponding to Formula I above. Such dermatological compositions will contain from 0.001% to 10% w/w% of the compounds in admixture with a dermatologically acceptable carrier, and more typically, from 0.1 to 5 w/w% of the compounds. Such compositions will typically be applied from 1 to 4 times daily. The reader's attention is directed to
25 Remington's Pharmaceutical Science, Edition 17, Mack Publishing Co., Easton, PA for a discussion of how to prepare such formulations.

30 The compositions according to the invention can also consist of solid preparations constituting cleansing soaps or bars. These compositions are prepared according to the usual methods.

The compounds can also be used for the hair in the form of aqueous, alcoholic or aqueous-alcoholic solutions, or in the form of creams, gels, emulsions or mousses, or alternatively in the form of aerosol compositions also comprising a propellant under
35 pressure. The composition according to the invention can also be a hair care composition, and in particular a shampoo, a hair-setting lotion, a treating lotion, a styling cream or gel, a dye composition, a lotion or gel for preventing hair loss, etc. The amounts of the various constituents in the dermatological compositions according to the invention are those conventionally used in the fields considered.

33

-25-

The medicinal and cosmetics containing the compounds of the invention will typically be packaged for retail distribution (i.e. an article of manufacture). Such articles will be labeled and packaged in a manner to instruct the patient how to use the product. Such instructions will include the condition to be treated, duration of treatment, dosing schedule, etc.

The compounds of Formula I may also be admixed with any inert carrier and utilized in laboratory assays in order to determine the concentration of the compounds within the serum, urine, etc., of the patient as is known in the art. The compounds may also be used as a research tool.

Use in Livestock

In addition to the therapeutic and cosmetic uses described above, the compounds may also be used to promote the growth of animals, especially livestock. The compounds will increase the rate at which the animals gain weight, increase the leanness of the resulting meat and improve the efficiency of feed utilization. This may be accomplished by administering an effective amount of a compound of Formula I to an animal receiving adequate nutrition to support growth (i.e. sufficient calories, amino acids, vitamins, minerals, essential fats, etc).

To simplify administration, the compound is typically mixed with animal feeds or prepared in the form of an animal-feed premix, concentrate, or supplement which can be blended with animal feeds. Regardless of the procedure selected, the compound will typically be present at levels of from about 0.05 to 500 ppm in the feed.

Animal-feed premixes, supplements or concentrates can be prepared by mixing on a weight basis about 0.5 to 50% of a compound with about 50 to 99.5% of an edible diluent. Diluents suitable for use in the manufacture of animal-feed supplements, concentrates, and premixes include the following: corn meal, soybean meal, bone meal, alfalfa meal, cottonseed oil meal, urea, molasses, and other similar materials. Use of the diluents in feed supplements, concentrates, and premixes improves uniformity of distribution of the active ingredient in the finished feed.

Feeds for swine, cattle, sheep, fish, and goats typically contains about 0.05 to 400 grams of active ingredient per ton of feed. Poultry and domestic-pet feeds range from about 0.05 to 400 grams per ton of feed.

While the invention has been described in connection with specific embodiments thereof, it will be understood that it is capable of further modifications and this application is intended to cover any variations, uses, or adaptations of the invention following, in general, the principles of the invention and including such departures from the present disclosure as come within known or customary practice within the art to which the invention. The following examples and biological data are being presented in order to

further illustrate the invention. This disclosure should not be construed as limiting the invention in any manner.

EXAMPLES

5 General analytical methods used in Examples 1, 3-27, and 68-135 include:

1) **Mass spectroscopy:**

MS Conditions: Combi RP3 50x4.6 mm column, 45 °C, gradient in 3.5 min, hold 0.5 min

10 2) **High performance liquid chromatography**

HPLC conditions: Supelco Discovery C18, 250x4.6 mm, Flow rate = 1.5 mL/min, 80/20 to 10/90 H₂O+0.1%TFA/ ACN+0.1%TFA over 20 min, hold 5 min

15 3) **Optical rotation:**

Conditions: Wavelength: 589 nm, Temp: 24.6 °C, Solvent: CHCl₃

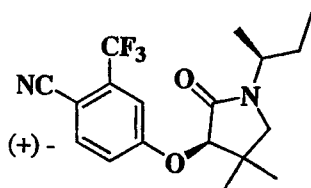
4) **Melting point-** determined on a capillary melting point apparatus (either Thomas Hoover or Mel-Temp).

20 5) **Liquid chromatographic mass spectroscopy "LCMS".**

Mobile phase: 50-2% H₂O in 3.5 min, hold 0.5 min, run time 4 min; stationary phase: Phenomenex Develosil Combi RP3 50x4.6mm Column; 45 °C (unless indicated otherwise).

Example 1

Example 1 illustrates one of the synthetic routes described above in Reaction Scheme I. It specifically describes attaching the desired R¹ moiety in the amidation reaction (i.e. Step B). This example also illustrates the preparation of (3R,S)-(+)-4-(1-sec-Butyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile.

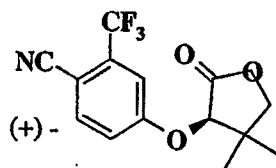


Step A: Ether Formation

35 Preparation of (±)-4-(4,4-dimethyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile.

35

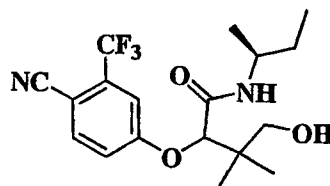
-27-



To a stirring solution comprised of (R)-(-)-pantolactone (46.1 g; 354 mmol) in tetrahydrofuran (500 mL) at -15 °C under a nitrogen atmosphere is added a suspension comprised of a 60 % sodium hydride mineral oil dispersion (14 g; 340 mmol) in tetrahydrofuran (70 mL) over a one hour period. Another portion of tetrahydrofuran (100 mL) is added to the reaction mixture to aid in more vigorous stirring of the thick mixture. Upon the completion of hydrogen gas liberation, a solution comprised of 4-fluoro-2-trifluoromethylbenzonitrile (68.9 g; 364 mmol) is added. The reaction mixture is allowed to warm slowly to ambient temperature overnight. The reaction mixture is neutralized with saturated aqueous ammonium chloride. The mixture is extracted with ethyl acetate (350 mL) and the layers are separated. The organic layer is washed with a brine solution and is dried over anhydrous magnesium sulfate. The solution is concentrated *in vacuo* to afford 102.57 g of an off-white solid. The solid is recrystallized from absolute ethanol to afford 73.3 g of a fine white crystalline solid; 70.6 % yield; ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.78 (dd, 1H, J=8.6, 0.4 Hz), 7.43 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.31 (dd, 1H, J=8.6, 2.7 Hz), 4.67 (s, 3H), 4.17 (d, 1H, J=9.0 Hz), 4.10 (d, 1H, J=9.0 Hz), 1.29 (s, 6H); ¹⁹F-NMR (376 MHz; CDCl₃) δ -62.70 (s, 3F).

Step B: Amidation

Preparation of N-sec-butyl-2-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-butamide.

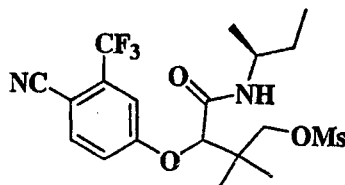


To a stirring solution comprised of (±)-4-(4,4-dimethyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (1.345 g; 4.495 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) at ambient temperature under a nitrogen atmosphere is added (S)-(+)-sec-butylamine (0.4931 g; 6.742 mmol.) The reaction mixture is stirred for eight days. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with 1N aqueous hydrochloric acid and with a brine solution. The organic phase is dried over anhydrous magnesium sulfate and is concentrated *in vacuo* to afford 1.633 of a white solid as a mixture of diastereomers; HPLC UV purity: 94 % (two diastereomers.)

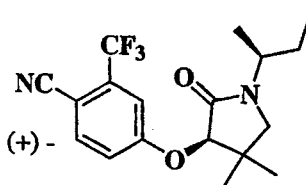
36

Step C: Displacement**Preparation of methanesulfonic acid 3-sec-butylcarbamoyl-3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-propyl ester.**

5



To a stirring solution comprised of two(2) N-sec-butyl-2-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-butyramide diastereomers (1.63 g; 4.38 mmol) in pyridine (10 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere is added methanesulfonyl chloride (0.75 g; 6.5 mmol). The reaction mixture is stirred cold for 3.5 hours. The reaction mixture is diluted with dichloromethane and is washed with 1N aqueous hydrochloric acid and with brine. The organic phase is dried over anhydrous magnesium sulfate and is concentrated *in vacuo* (the water bath temperature is not raised above 23 °C) to afford 1.892 g of a foam; HPLC UV purity: 99.3 % (two diastereomers.)

Step D: Ring Closure**Preparation of (3R,S)-(+)-4-(1-sec-Butyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile.**

To a stirring solution comprised of a mixture of methanesulfonic acid 3-sec-butylcarbamoyl-3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-propyl ester diastereomers (1.89 g; 4.2 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) at ambient temperature under a nitrogen atmosphere is added a 60 % sodium hydride mineral oil dispersion (0.34 g; 8.4 mmol) in portions. The reaction mixture is stirred overnight. The reaction mixture is carefully neutralized with saturated aqueous ammonium chloride and is extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with a brine solution and is dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic solution is concentrated *in vacuo* to afford 1.47 g of a viscous residue comprised of two diastereomers; HPLC UV purity: 92 % (two diastereomers.) The diastereomers are separated by flash silica column chromatography (Biotage Horizon chromatography system; 100 g of silica gel, Biotage 40+M silica

cartridge.) Elution with a gradient (100 % hexanes to 30 % ethyl acetate over 3204 mL) will afford complete separation of the diastereomers:

(3R,S)-(+)-4-(1-sec-Butyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethylbenzonitrile.

5 0.365 g;; $[\alpha]_{589}^{24} \text{ °C} = +238 \text{ °}$ (in dichloromethane); microanalysis for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$:
%C(calc/found) 61.01/60.81, %H 5.97/6.06, %N 7.91/7.66, %F 16.08/16.25.

Example 2

10 This example also illustrates the preparation of (3R,S)-(+)-4-(1-sec-Butyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethylbenzonitrile, the product of Example 1.

Step A: Ether Formation

Preparation of (±)-4-(4,4-dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yloxy)-2-trifluoromethylbenzonitrile

15 Solid NaH (60wt% dispersion in mineral oil, 13.80 g, 345 mmol) was added portionwise over 35 min to a cold (0-5°C) sol'n of (+/-)-pantolactone, (42.90 g, 330 mmol) in 600 mL dry tetrahydrofuran ("THF") under an N_2 atmosphere. After stirring at 0-5°C for 2 hours ("h") 4-fluoro-2-trifluoromethylbenzonitrile (56.73 g, 300 mmol) was added in one
20 portion. The reaction mixture was allowed to slowly warm to 20-25°C and then stirred at this temp for 16 h. The reaction mixture was then cooled to 5-10°C and quenched with 500 mL sat'd aq. NH_4Cl . The phases were separated and the aqueous was extracted with methyl tertbutyl ether "MTBE" (2x400 mL). The organic was conc'd under vac (40-45°C) to a "wet" biege solid. Ethanol (300 mL) was added and the slurry was conc'd under vac
25 again to a "drier" biege solid. The solid was combined with 500 mL EtOH and heated to 70-75°C. The slightly turbid hot sol'n was filtered and the filtrate was allowed to cool to 20-25°C (ppt'n occurred quickly) and was stirred 16 h. The slurry was cooled in an ice/water bath 2 h. The cold slurry was filtered and the solid was washed with 200 mL cold EtOH, followed by 200 mL Hept. Suction dried the white granular solid 2 h.

Step B: Amidation

Preparation of N-sec-butyl-2-(4-cyano-3-trifluoromethylphenoxy)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-butamide.

35 (±)-4-(4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yloxy)-2-trifluoromethylbenzonitrile (66.00 g, 221 mmol) was combined with 330 mL dry THF and the (S)-(+)-2-butylamine (total of 64.5 g, 882 mmol), and the reaction mixture was heated at 40-60°C in a sealed vessel for 124 h. The amber sol'n was concentrated under vac (35-40°C) to an amber

gum. The gum was redissolved in 500 mL ethyl acetate "EtOAc" and conc'd again. The gum was redissolved in 500 mL "EtOAc" and passed through a pad of silica. The silica was washed with 500 mL EtOAc and the combined filtrate was concentrated under vac to a pale amber gum.

5

Step C: Displacement Reaction

Preparation of methanesulfonic acid 3-sec-butylcarbamoyl-3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenoxy)-2,2-dimethylpropyl ester

10

Methanesulfonyl chloride (36.45 g, 318 mmol) was added in one portion to a cold (0-5°C) sol'n of the N-sec-butyl-2-(4-cyano-3-trifluoromethylphenoxy)-4-hydroxy-3,3-dimethylbutyramide (5, 79.0 g, 212 mmol) in 200 mL pyridine. The reaction mixture was stirred at 0-5°C for 5 h. The reaction was quenched with 800 mL sat'd aq. NH₄Cl and extracted with 1000 mL CH₂Cl₂. The organic phase was washed with 2N aq. HCl (3x300 mL) and then half sat'd aq. NaCl (3x300 mL). The organic was conc'd under vac (35-40°C) to an amber gum.

15

Step D : Ring Closure

Preparation of (3R,S)-(+)-4-(1-sec-Butyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethylbenzonitrile.

20

Solid NaH (60wt% dispersion in mineral oil, 16.6 g, 416 mmol) was added portion wise over 25 min to a cold (0-5°C) sol'n of methanesulfonic acid 3-sec-butylcarbamoyl-3-(4-cyano-3-trifluoromethylphenoxy)-2,2-dimethylpropyl ester (104 g, 208 mmol) in 400 mL dry THF under an N₂ atmosphere. The reaction mixture was allowed to warm to 20-25°C and then stirred at this temp. for 90 h. The reaction mixture was quenched by adding it to 500 mL cold (5-10°C) sat'd aq. NH₄Cl. The phases were separated and the aqueous was extracted with ethyl acetate ("EtOAc") (2x500 mL). The pale yellow organic was conc'd under vac (40-45°C) to an orange-yellow oil/gum (83 g). The crude product was purified by extensive silica gel (230-400 mesh) column chromatography (EtOAc/Heptane) followed by crystallization (EtOAc/Heptane). The pure desired diastereomer was isolated as a white granular solid MS⁺: 355. m.p. 101-102°C. Optical rotation $[\alpha]_{589}^{25} = +180.10$ (in methanol) Elemental analysis results: Obsv'd (Theor.): C, 61.03 (61.01); H, 6.02 (5.97); N, 7.88 (7.91); F, 15.98 (16.08). HPLC analysis: Chiral purity: 100%.

25

30

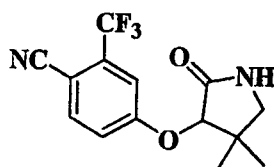
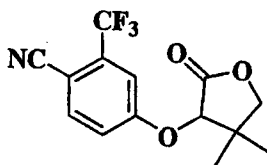
35

39

-31-

Example 3

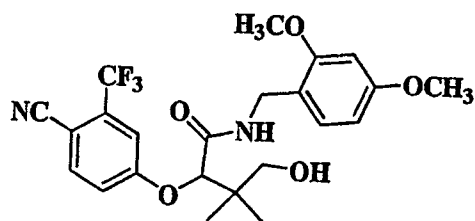
Example 3 illustrates another of the synthetic routes described above in Reaction Scheme I. It specifically illustrates the deprotection reaction of Step E, generating a compound in which R¹ is hydrogen. Subsequent examples also demonstrate how the optional functionalization reaction of Step E may be carried out in order to place different functional groups on the nitrogen atom of the lactam (i.e. R¹). This example also demonstrate the preparation of (+)-4-(4,4-Dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile, whose structure is depicted below.

**Step A. Ether formation****The preparation of (±)-4-(4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

To a stirring solution comprised of (R)-(-)-pantolactone (44.7 g; 336 mmol) in tetrahydrofuran (625 mL) at 0 °C under a nitrogen atmosphere was added a 60 % sodium hydride mineral oil dispersion (14.1 g; 352 mmol) directly in portions. Upon the completion of hydrogen gas liberation, 4-fluoro-2-trifluoromethylbenzonitrile solid (59.0 g; 312 mmol) was added directly. The reaction mixture was allowed to warm slowly to ambient temperature overnight. The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous ammonium chloride (500 mL.) The mixture was extracted with ethyl acetate (800 mL) and the layers were separated. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and was concentrated *in vacuo* to afford 99.83 g of a beige solid. The solid was recrystallized from absolute ethanol (300 mL) to afford 81.56 g of an off-white crystalline solid; ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.78 (dd, 1H, J=8.6, 0.4 Hz), 7.43 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.31 (dd, 1H, J=8.6, 2.7 Hz), 4.67 (s, 3H), 4.17 (d, 1H, J=9.0 Hz), 4.10 (d, 1H, J=9.0 Hz), 1.29 (s, 6H); ¹⁹F-NMR (376 MHz; CDCl₃) δ -62.70 (s, 3F).

Step B: Amidation**The preparation of 2-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-N-(2,4-dimethoxy-benzyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-butylamide**

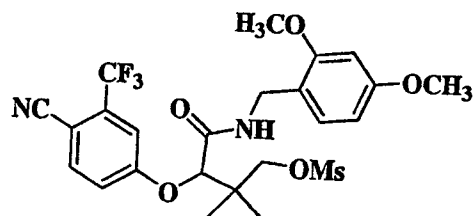
-32-



A suspension comprised of (±)-4-(4,4-dimethyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (81.55 g; 272.5 mmol), 2,4-dimethoxybenzylamine (50.40g; 295.4 mmol), and methanol (300 mL) was stirred at ambient temperature under a nitrogen atmosphere overnight. The suspension became a clear solution. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to afford a cloudy orange oil (145 g.) The oil was triturated with diethyl ether (500 mL) over a steam bath to gentle boiling. The flask was removed from the steam bath as a solid began to slowly form. The oil was scratched with a spatula which accelerated solid formation and the solids were collected by vacuum filtration to afford 107.25 g of an off-white amorphous solid. The mother liquor was concentrated *in vacuo* to give 28.35 g of a crude red-brown oil. This oil was purified by flash silica column chromatography (Isco Fraction Collector with Biotage 65i 330 g silica cartridge.) Elution with a gradient (98:2 v/v hexanes-ethyl acetate to 100 % ethyl acetate over 1 hour, 12 minutes, 18x150 mm tubes, each filled to 27 mL mark in 30 seconds) afforded 20 g of a light-yellow solid. The material was recrystallized from diethyl ether to afford 9.659 g of a white crystalline solid; ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.61 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.24 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.07 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.94 (dd, 1H, J=8.8, 2.5 Hz), 6.58 (t, 1H, J=5.6 Hz), 6.37 (dd, 1H, J=8.4, 2.5 Hz), 6.28 (d, 1H, J=2.4Hz), 4.52 (s, 1H), 4.37-4.25 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.50 (d, 1H, J=11.7 Hz), 3.42 (d, 1H, J=11.7 Hz), 1.09 (s, 3H), 0.97 (s, 3H); ¹⁹F-NMR (376 MHz; CDCl₃) δ -62.70 (s, 3F); MS (APCI+) 467.3 (M+1, 100); (APCI-) 465.2 (M-1, 14), 186.0 (100).

Step C: Displacement Reaction

Preparation of Methanesulfonic acid 3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-3-(2,4-dimethoxy-benzylcarbamoyl)-2,2-dimethyl-propyl ester

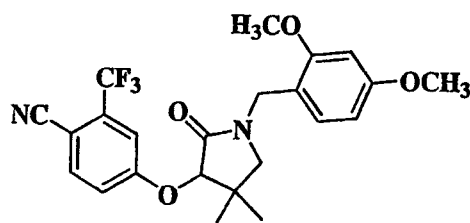


-33-

To a clear, colorless solution comprised of 2-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-N-(2,4-dimethoxy-benzyl)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-butyramide (116.42 g; 250 mmol) in pyridine (160 mL) cooled to 0 °C under a nitrogen atmosphere was added methanesulfonyl chloride (30.2 g; 262 mmol). The mixture turned cloudy yellow with precipitate within 5 minutes of methanesulfonyl chloride addition. The reaction mixture was stirred cold for 1 hour, 20 minutes. The reaction flask was then loaded onto the rotary evaporator over a water bath warmed to 40 °C and the high vacuum was applied. After two hours of rotation, a negligible volume of pyridine had been distilled off and the water bath temperature was raised to 54 °C. The pyridine was distilled off as the solution turned to a darker orange color and yielded a dark orange oil. To avoid decomposition, the flask was removed and the contents were partitioned between dichloromethane (1500 mL) and 2N aqueous hydrochloric acid (500 mL.) The unseparated aqueous (top) layer was tested with pH paper to show a pH of 4. The aqueous phase was acidified to pH 0 by the addition of concentrated aqueous hydrochloric acid (10 mL) to the biphasic mixture. The layers were separated and the organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate and vacuum filtered. The vacuum flask containing the clear orange filtrate solution was covered and left at ambient temperature for three days. The solution turned to dark red. Thin layer chromatography analysis of this solution (solvent system: 1:1 v/v hexanes-ethyl acetate) showed the major presence of desired material along with a baseline ($R_f = 0$) species and two higher R_f species. The solution was concentrated *in vacuo*, keeping the water bath temperature at 35 °C, to obtain 159 g of a red foam; ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.59 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.23 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.05 (d, 1H, J=2.1 Hz), 6.93 (dd, 1H, J=2.2, 0.7 Hz), 6.50 (t, 1H, J=1.5 Hz), 6.36 (dd, 1H, J=2.1, 0.6 Hz), 6.26 (d, 1H, J=0.6 Hz), 5.28 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 4.11 (dd, 2H, J=6.7, 2.4 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); ¹⁹F-NMR (376 MHz; CDCl₃) δ -62.69 (s, 3F).

Step D: Ring Closure

Preparation of 4-[1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile



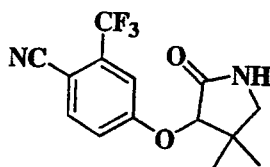
To a stirring solution comprised of methanesulfonic acid 3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-3-(2,4-dimethoxy-benzylcarbamoyl)-2,2-dimethyl-propyl ester

D2

(35 g; 64 mmol) in tetrahydrofuran (700 mL) at 0 °C under nitrogen was added the sodium hydride mineral oil dispersion (14.7 g; 366 mmol.) After liberation of hydrogen gas was mostly complete (reaction time ~ 5minutes), the reaction mixture was analyzed by mass spectrometry to show presence of a product with the desired mass and presence of a species with the mass of the starting material. Another portion (8 g) of sodium hydride was added and the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred for 15 minutes. The mixture was cooled with an ice bath and was slowly quenched with saturated aqueous ammonium chloride. To the mixture was added ethyl acetate and the biphasic mixture was stirred gently overnight. The layers were separated and the organic phase was dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford 35 g of a reddish viscous oil. The product was purified by flash chromatography (Biotage 65i 330-g silica cartridge on the Isco Foxy fraction collector). Elution with a gradient (100 % hexanes to 50 % ethyl acetate over 1 h, 48 min) afforded 30.1 g of a clear glass. The product was dissolved in boiling diethyl ether over a steam bath, and the clear solution was cooled in the refrigerator for four days. A brilliant white crystalline solid had formed from solution and was collected by vacuum filtration (15 g). The volume of the filtrate was reduced over the steam bath and the solution was cooled overnight after seeding with some crystals from the first crop. A second crop of white crystalline solid was obtained and collected by vacuum filtration. The crystals were combined with the first batch of crystals to afford 23.2 g of a white crystalline solid; ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.73 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.42 (dd, 1H, J=8.6, 2.5 Hz), 7.14 (dd, 1H, J=6.2, 2.5 Hz), 6.45 (s, 1H), 6.44 (dd, 1H, J=6.6, 2.5 Hz), 4.52 (s, 1H), 4.44 (d, 1H, J=14.3 Hz), 4.40 (d, 1H, J=14.3 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.06 (d, 1H, J=10.0 Hz), 3.01 (d, 1H, J=10.0 Hz), 1.16 (s, 3H), 1.11 (s, 3H); ¹⁹F-NMR (376 MHz; CDCl₃) δ -62.64 (s, 3F); MS (APCI+) 449.1 (M+1, 100); (APCI-) 186.0 (100) LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.260 min, 100%

Step E: Deprotection Reaction

Preparation of 4-(4,4-Dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile



A solution of 4-[1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile (25 g; 56 mmol) in trifluoroacetic acid (250 mL) and triethylsilane (20 g; 169 mmol; 3 eq) was brought to gentle reflux overnight. The reaction

A3

-35-

was cooled to ambient temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give an oily residue. The crude product was dissolved in dichloromethane and was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and with brine solution. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a dark purple oily residue. The product was purified by flash silica column chromatography. Elution with a gradient (100 % hexanes to 3:2 v/v ethyl acetate-hexanes over 1 hour, 12 minutes; pump speed: 1 mL/min) afforded an off-white powder. Trituration with diethyl ether over a steam bath afforded 14.6 g of a white powder; ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.75 (dd, 1H, J=8.6, 0.4 Hz), 7.46 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.37 (dd, 1H, J=8.6, 2.5 Hz), 6.46 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); ¹⁹F-NMR (376 MHz; CDCl₃) δ -62.66 (s, 3F); MS (APCI+) 299.1 (M+1, 100); (APCI-) 186.0 (100)

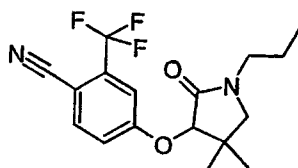
Step F: Chiral Separation

Preparation of (+)-4-(4,4-Dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile.

The enantiomers of (±) 4-(4,4-Dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile, produced in Step E above, were separated by chiral HPLC (Chiralcel AD, 250x4.6 mm; mobile phase: 8:2 hexanes-isopropanol; flow rate: 15 mL/min.) MS (APCI, M+1) 299.1
HPLC: Chiralcel AD, 250x21mm, 80/20 Hexane/IPA, 254 nm, flow rate = 0.8 mL/min, injection volume = 10 µL, 16.720 min, 100%
[α]: +272 °C (CHCl₃)

Example 4

This example illustrates one of the optional functionalization reactions of Step E, in Reaction Scheme I. It illustrates the placement of an alkyl linkage on the nitrogen atom of the lactam. It also illustrates the preparation of 4-(4,4-dimethyl-2-oxo-1-propyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile



To a stirring solution comprised 4-(4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile, as produced above in Example 3 (0.232 g; 0.78 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) at ambient temperature under a nitrogen atmosphere was added a 60 % sodium hydride mineral oil dispersion (0.037 g; 0.93 mmol) directly. Upon the completion of hydrogen gas liberation, 1-bromopropane (85 µL;

24

-36-

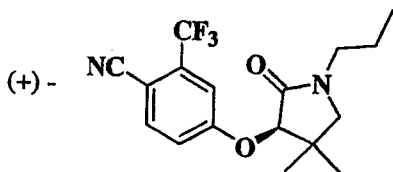
0.93 mmol) was added directly. The reaction mixture was stirred at ambient temperature over three days. The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous ammonium chloride. The mixture was extracted with ethyl acetate and the layers were separated. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and was concentrated *in vacuo* to afford an oil. The material was purified by column chromatography (10-75% EtOAc/hexane) to afford 0.138 g of a clear, colorless oil;
 MS (APCI, M+1) 341.2
 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.187 min, 100%

Examples 4A and 4B

4-(4,4-Dimethyl-2-oxo-1-propyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (i.e. same compound as product of Example 4 produced in a subsequent experiment) was separated into individual enantiomers using chiral HPLC (Chiracel AD, 80:20 Hexanes/ethanol, 254 nm, flow rate = 15 mL/min, retention time E1 = 8.755 min, E2 = 22.12 min, diluent = ethanol)

Example 4A

(+)-4-(1-Propyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (E2)



Physical, spectral and purity data for product

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.73 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.49 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.41 (dd, 1H, J=8.6, 2.5 Hz), 4.53 (s, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.91 (t, 3H, J=7.4 Hz) - trace ethanol

¹⁹F-NMR (376 MHz; CDCl₃) δ -62.66 (s, 3F)

MS (APCI+) 382.1 (M+1+MeCN, 61), 341.1 (M+1, 100); (APCI-) 186.0 (100)

[α]_D^{23.7 °C} = +206.8 ° (methanol); chiral HPLC purity = 100 % single enantiomer

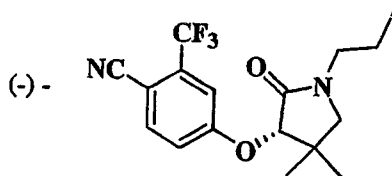
-37-

LC/MS: wavelength (% purity) 214 nm (100 %), 254 nm (100 %), 280 nm (100 %);
retention time: 2.918 min; mobile phase: 50-2% H₂O in 3.5 min, hold 0.5 min, run time 4
min; stationary phase: Phenomenex Develosil Combi RP3 50x4.6mm Column; 45 °C.

5

Example 4B

(-)-4-(1-Propyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile
(E1)



10

Physical, spectral and purity data for product

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7.73 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.49 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.41 (dd, 1H, J=8.8, 2.5 Hz), 4.53 (s, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.91 (t, 3H, J=7.4 Hz) - trace ethanol

15

¹⁹F-NMR (376 MHz; CDCl₃) δ -62.66 (s, 3F)

MS (APCI+) 382.1 (M+1+MeCN, 59), 341.1 (M+1, 100); (APCI-) 186.0 (100)

[α]_D^{24.2 °C} = -189.0 ° (methanol); chiral HPLC purity = 100 % single enantiomer

20

LC/MS: wavelength (% purity) 214 nm (99.8 %), 254 nm (100 %), 280 nm (100 %);
retention time: 2.887 min; mobile phase: 50-2% H₂O in 3.5 min, hold 0.5 min, run time 4
min; stationary phase: Phenomenex Develosil Combi RP3 50x4.6mm Column; 45 °C.

25

Example 5

4-(1-Benzyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile

The product of example 5 was made analogously to example 1, except using
benzylamine as the starting material in Step B; no chiral separation was conducted.

30

MS (APCI, M+1) 389.1

LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.266 min, 100%

Example 6

(+)-4-(1-Benzyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile

126

The product of example 6 was produced by subjecting the product of Example 5 to a chiral separation.

MS (APCI, M+1) 389.2

5 HPLC: Chiracel OD, 250x21mm, 80/20 Hexane:EtOH, 254 nm, flow rate = 0.8 mL/min, injection volume = 10 μ L, 8.434 min, 100%

[α]: +219 °C (CHCl₃)

Example 7

10 4-[1-(4-Methoxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile

The product of example 7 was made analogously to Example 1, except 4-methoxybenzylamine was used as the starting material in Step B; no chiral separation was conducted. MS (APCI, M+1) 419.2 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.187 min, 100%

Example 8

20 4-[1-(4-Hydroxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile

Boron tribromide (3 eq.) was added dropwise to a -78 °C solution of 4-[1-(4-methoxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile (220 mg, 1 eq. in dichloromethane, i.e. the product of example 7). The reaction was allowed to gradually warm to ambient temperature overnight. Water was carefully added to the reaction and the product was extracted into dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude material was purified by flash column chromatography.

(Procedure of example 8 will be referred to as a "demethylation reaction hereinafter")

MS (APCI, M+1) 405.0 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 2.390 min, 100%

Example 9

35 4-[1-(4-Hydroxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile

The product of example 9 was made from the product of example 8 by a chiral separation. MS (APCI, M+1) 405.1

HPLC: Chiracel OD, 250x21mm, 80/20 Hexane:EtOH, 254 nm, flow rate = 0.8 mL/min, injection volume = 10 μ L, 13.359 min, 99.8%

[α]: +216 °C (CHCl₃)

Example 10**4-[1-(2-Methoxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

5

The product of example 10 was made analogously to example 1, except 2-methoxybenzylamine was used as the starting material in Step B; no chiral separation was conducted. MS (APCI, M+1) 419.2

LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.345 min, 100%

10

Example 11**4-[1-(2-Hydroxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

15

The product of example 11 was produced by subjecting the product of example 10 to a demethylation reaction analogous to that described in example 8. MS (APCI, M+1) 405.2 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 2.839 min, 100%

Example 12

20

4-[1-(3-Methoxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile

The product of Example 12 was prepared analogously to Example 4, except that 1-(3-methoxybenzyl)bromide was used in the functionalization reaction of Step E.

25

MS (APCI, M+1) 419.1

Example 13**4-[1-(3-Hydroxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

30

The product of example 13 was produced by subjecting the product of example 12 to a demethylation reaction analogous to that described in example 8. MS (APCI, M+1) 405.2 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 2.460 min, 100%

35

Example 14**(+)-4-[1-(3-Hydroxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

20

The product of example 14 was prepared by subjecting the product of example 13 to chiral HPLC separation.

5 $[\alpha]_{589}$ (24.1 °C, CH₃OH): + 138.9 ° MS (APCI, M+1) 405.2
LCMS: wavelength (% purity) 214 nm (100 %), 254 nm (100 %), 280 nm (100 %);
retention time: 2.485 min; mobile phase: 50-2% H₂O in 3.5 min, hold 0.5 min, run time 4
min; stationary phase: Phenomenex Develosil Combi RP3 50x4.6mm Column; 45 °C.

10

Example 15

4-[1-(2-Fluoro-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile

15

The product of Example 15 was made analogously to example 1, except using 3-fluorobenzylamine was used as the starting material in Step D, no chiral separation was conducted.

MS (APCI, M+1) 407.2 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.293 min, 100%

Example 16

20

4-[1-(2-Fluoro-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile

25

The product of Example 15 was prepared analogously to Example 1, except using 2-fluorobenzylamine was used as the starting material in Step B; no chiral separation was conducted. MS (APCI, M+1) 407.2
LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.315 min, 100%

Example 17

30

4-[1-(4-Fluoro-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile

35

The product of example 17 was prepared analogously to example 1, except using 4-fluorobenzylamine was used as the starting material in Step B; no chiral separation was conducted. MS (APCI, M+1) 407.2
LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.301 min, 100%

Example 18

4-[1-(3,5-Dihydroxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile

The product of Example 18 was made analogously to Example 1, except using 3,5-dimethylbenzylamine as the starting material in Step B, no chiral separation was conducted. MS (APCI, M+1) 421.2

LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 1.839 min, 100%

Example 19

4-(1-Butyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile

The product of Example 19 was made analogously to Example 4, except 1-bromobutane was used as a starting material in the functionalization reaction of Step E. MS (APCI, M+1) 355.1

LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 2.877 min, 100%

Example 20

(+)-4-(1-Butyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile

The product of example 20 was prepared analogously to Example 1, except that n-butylamine was used as one of the starting materials in Step D. The enantiomers were separated using chiral HPLC.

[α]_D²⁰ (23.5 °C, CH₃OH): + 187.4 °

MS (APCI, M+1) 355.1

LCMS: wavelength (% purity) 214 nm (100 %), 254 nm (100 %), 280 nm (100 %);

retention time: 3.245 min; mobile phase: 50-2% H₂O in 3.5 min, hold 0.5 min, run time 4 min; stationary phase: Phenomenex Develosil Combi RP3 50x4.6mm Column; 45 °C.

LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.242 min, 100%

Example 21

4-(1-Ethyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile

The product of example 21 was made analogously to Example 4, except 1-bromoethane was used as a starting material in the functionalization reaction of Step E. MS (APCI, M+1) 327.2

HPLC: 254 nm, 13.827 min, 99%

Example 22

(±)-4-[4,4-Dimethyl-1-(4-methylsulfanyl-benzyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile

25

The product of example 22 was prepared analogously to Example 1, except that 4-methylsulfanyl-benzylamine was used as a starting material in Step B, no separation of stereoisomers was conducted.

5 MS (APCI, M+1) 435
LCMS: 254 nm, 97%
Melting point: 44.1-44.8 °C

Example 23

10 (+)-4-{1-[1-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile

The product of Example 23 was prepared analogously to Example 1, except that 1-(3-methoxy-phenyl)-ethylamine was used in Step B as a starting material; chased with chloroform to afford a clear colorless oil.

15 $[\alpha]_{589}$ (ambient temperature, CH₂Cl₂): + 49.5 °
MS (APCI, M+1) 433 LCMS: 254 nm, 97%

Example 24

20 (+)-4-{1-[1-(3-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile

The product of Example 24 was prepared by dissolving (+)-4-{1-[1-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile (0.456 g, product of Example 23) in dichloromethane. The reaction mixture was cooled to -10 °C under a nitrogen atmosphere and 3 mL of a 1.0 M boron tribromide in dichloromethane solution was added. After fifteen minutes the reaction was quenched with methanol and reduced to dryness *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, water, and brine. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate and was concentrated *in vacuo* to afford 0.633 g of a white solid. The product was recrystallized from ethanol to afford 0.1122 g of a white microcrystalline solid.

35 $[\alpha]_{589}$ (ambient temperature, CH₂Cl₂): + 34 °
MS (APCI, M+1) 419 LCMS: 254 nm, 98
Melting point: 185.1-185.8 °C

51

Example 25**(±)-3-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester**

The product of Example 25 was prepared analogously to Example 1, except that 3-aminomethyl-benzoic acid methyl ester was used in Step B as a starting material, no separation of stereoisomers was conducted.

MS (APCI, M+1) 447

LCMS: 214, 254, and 280 nm, 100%

Example 26**3-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-benzoic acid**

The compound obtained in Example 25, (±)-3-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester, (0.128 g, 0.29 mmol) was dissolved in 4 mL THF and 1.0 mL 1 M NaOH was added. The reaction was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was acidified with 1 N HCl to pH ~3 and extracted into ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The material was triturated with diethyl ether and filtered to obtain the carboxylic acid as a white solid (0.105 g, 85%).

MS (APCI, M+1) 432.9

LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 2.406 min, 100%

Example 27**5-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-furan-2-carboxylic acid isopropyl ester**

The compound obtained in Example 29, 5-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-furan-2-carboxylic acid ethyl ester, (0.461 g, 1.024 mmol) was dissolved in 5 mL THF and 1.5 mL 1 M NaOH was added. The reaction was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was acidified with 1 N HCl to pH ~3 and extracted into ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated in vacuo to obtain the carboxylic acid, 5-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-furan-2-carboxylic acid, as a white solid (0.417 g).

The acid from above (0.179 g, 0.42 mmol) was suspended in 7 mL isopropanol and a drop of concentrated sulfuric acid was added. The reaction was heated to 80 °C

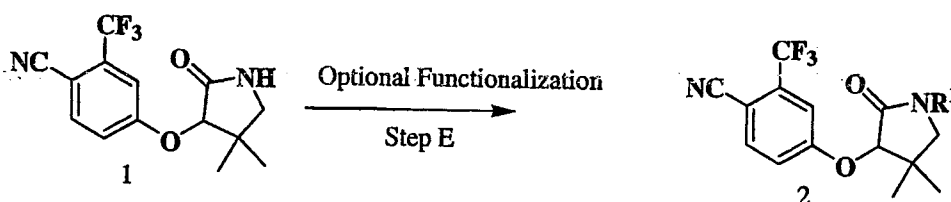
-44-

for 48 hours. The reaction was cooled to ambient temperature at which time a precipitate formed. The reaction was concentrate in vacuo to afford a white solid. The material was dissolved in ethyl acetate and washed with 1 N NaOH (to remove starting acid), water and saturated aqueous sodium chloride. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The solid was recrystallized from ethanol and dried in a 50 °C vacuum oven overnight to yield 150 mg, of 5-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-furan-2-carboxylic acid isopropyl ester.

MS (APCI, M-1): 465.1

LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.357 min, 100%

Examples 28-67



Examples 28-67 were produced via combinatorial chemistry. As depicted above, a common starting material, 4-(4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (product of Example 3) was subjected to a series of functionalization reactions in order to place a variety of functional groups on the nitrogen atom of the lactam (i.e. R¹). These reactions were carried out in the following manner.

To a stirring 0.2M solution of 4-(4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (product of Example 3, 60 mg, 0.2 mmol) in DMF (1 mL) and NaI (10 mg, 0.07 mmol) at ambient temperature was added a 60 % sodium hydride mineral oil suspension (8 mg; 0.20 mmol) in 0.5 mL DMF. Upon the completion of hydrogen gas liberation, 0.4M solutions of alkyl bromides or chlorides (corresponding to the desired R¹ substituent) in DMF (0.2 mmol; 0.5 mL/reaction) were added. The reactions were capped and stirred on a shaker at ambient temperature overnight. The reaction mixture was quenched with 0.5 mL MeOH and 60 mg of macroporous (MP) tosic acid. The reactions were capped and stirred on a shaker for at least 30 minutes. The reactions were filtered, concentrated and purified by HPLC.

LCMS (x): analysis reported below were carried out by one of the methods described below:

(1) Xterra-Phenyl, 100 mmx3 mm, 5μ, 95/5 to 2/98 H₂O +0.5% Formic acid/ ACN +0.5% Formic acid over 2.0 min, hold 2.0 min, injection volume: 5 μL

5

-45-

(2) YMC C8, 100 mmx3 mm, 3 μ , 70/30 to 2/98 H₂O +10mMNH₄OH/ ACN +0.5% Formic acid over 3.0 min, hold 2.0 min, injection volume: 5 μ L

5 (3) Atlantis dC18, 5 cmx4.6 mm, 3 μ , 90/10 to 2/98 H₂O +0.5% Formic acid/ ACN +0.5% Formic acid over 3.5 min, hold 1.5 min, injection volume: 20 μ L
sample prep: 900 μ L 1:1 ACN/H₂O

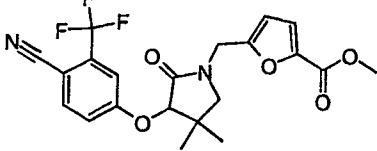
10 (4) Atlantis dC18, 5 cmx4.6 mm, 3 μ , 80/20 to 2/98 H₂O +0.5% Formic acid/ ACN +0.5% Formic acid over 2.5 min, hold 2.5 min, injection volume: 10 μ L
sample prep: 900 μ L 1:1 ACN/H₂O

15 (5) Sunfire C18 19x100mm 5 μ m, flow rate 30 mL/ min; 25% Acetonitrile with 0.1% formic acid/ Water with 0.1% formic acid, hold for 1 min; gradient to 100% Acetonitrile with 0.1% formic acid over 6.5 minutes, hold for 4 minutes.

(6)) Xterra-Phenyl, 100 mmx3 mm, 5 μ , 95/5 to 15/85 H₂O +0.5% Formic acid/ ACN +0.5% Formic acid over 6.50 min, hold 1.5 min, injection volume: 5 μ L

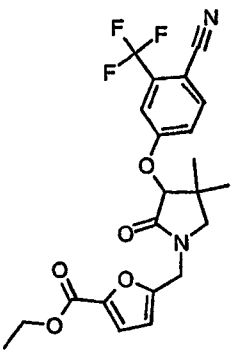
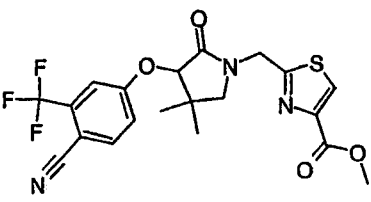
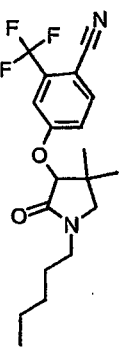
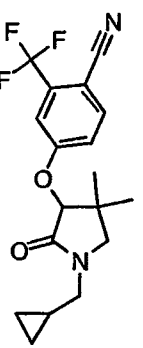
20 (7) Atlantis dC18, 5 cmx4.6 mm, 3 μ , 90/10 to 2/98 H₂O +0.5% Formic acid/ ACN +0.5% Formic acid over 3.5 min, hold 1.5 min, injection volume: 10 μ L
sample prep: 900 μ L 1:1 ACN/H₂O

Table I

Example	Structure	Name	LCms
28		5-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-furan-2-carboxylic acid methyl ester	LCMS (1): 2.65 in, 97.8%, 436.1

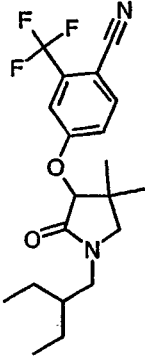
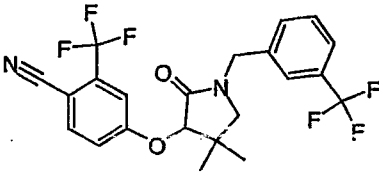
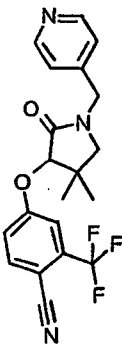
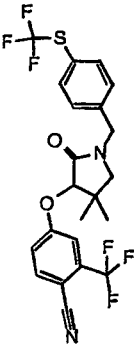
5A

-46-

29		5-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-furan-2-carboxylic acid ethyl ester	LCMS (1): 2.72 in, 98.7%, 450.1
30		2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-thiazole-4-carboxylic acid methyl ester	LCMS (1): 2.57 min, 98.9%, 453
31		4-(4,4-Dimethyl-2-oxo-1-pentyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (1): 2.78 min, 100%, 368.1
32		4-(1-Cyclopropylmethyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (1): 2.76 min, 100%, 352.1

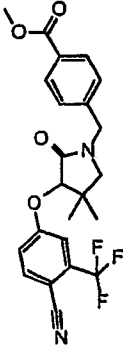
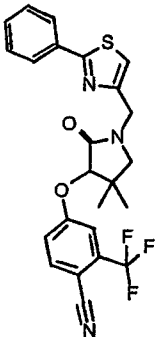
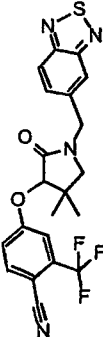
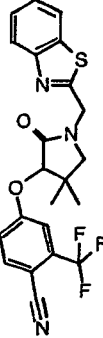
55

-47-

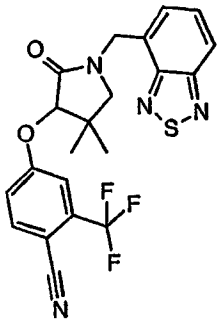
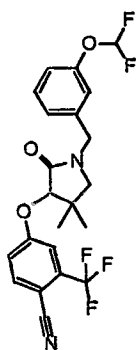
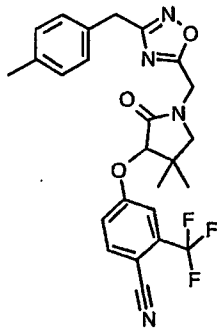
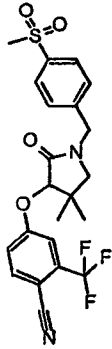
33		4-[1-(2-Ethyl-butyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (1): 2.85 min, 100%, 382.1
34		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(3-trifluoromethyl-benzyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (1): 2.83 in, 100%, 456.1
35		4-(4,4-Dimethyl-2-oxo-1-pyridin-4-ylmethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 2.67 min, 97.2%, 389.1
36		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(4-trifluoromethylsulfanyl-benzyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.7 min, 100%, 488.1

ES

-48-

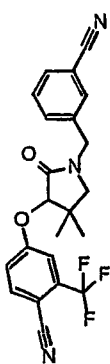
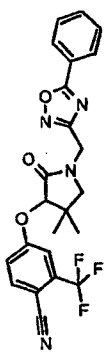
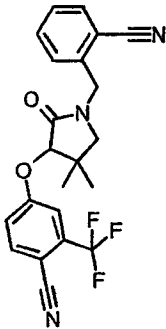
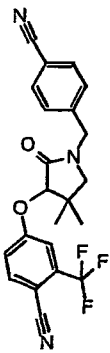
37		4-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester	MS (APCI, M+1) 447.1 LCMS: 50-2% H ₂ O, 214 nm, 3.169 min, 100%
38		4-(1-Benzothiazol-2-ylmethyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.48 min, 100%, 471.1
39		4-(1-Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.27 min, 100%, 446.1
40		4-(1-Benzothiazol-2-ylmethyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.25 min, 99.1%, 445.1

51

41		4-(1-Benzo[1,2,5]thiadiazol-4-ylmethyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.28 min, 100%, 446.1
42		4-[1-(3-Difluoromethoxy-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.37 min, 98.1%, 454.1
43		4-[4,4-Dimethyl-1-[3-(4-methyl-benzyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.43 min, 99.4%, 484.1
44		4-[1-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 2.87 min, 98.4%, 466.1

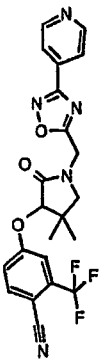
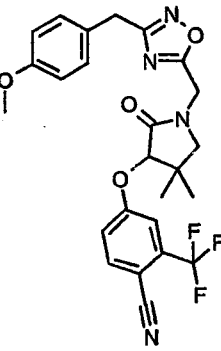
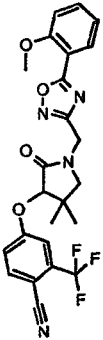
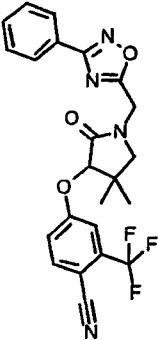
50

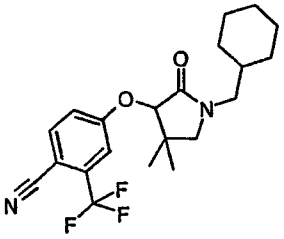
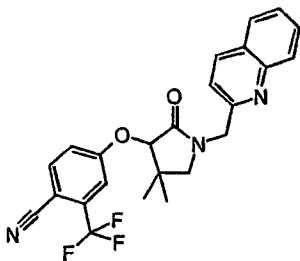
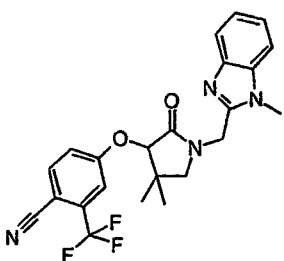
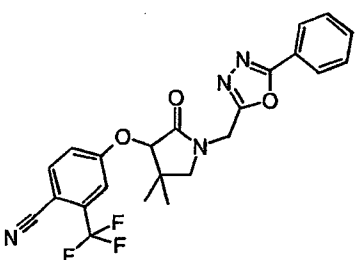
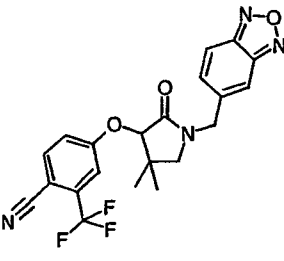
-50-

45		1-[1-(3-Cyano-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.13 min, 99.1%, 413.1
46		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(5-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.38 min, 100%, 456.1
47		4-[1-(2-Cyano-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.2 min, 100%, 413.1
48		4-[1-(4-Cyano-benzyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.17 min, 98.3%, 413.1

59

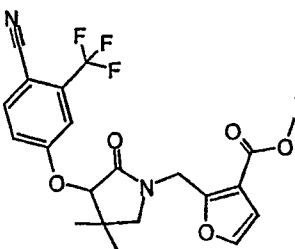
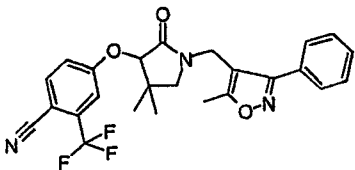
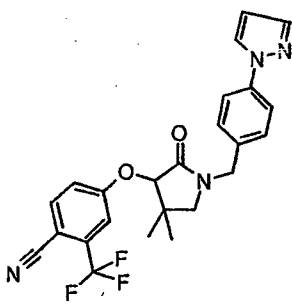
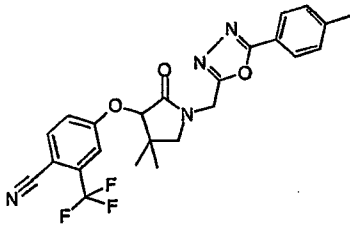
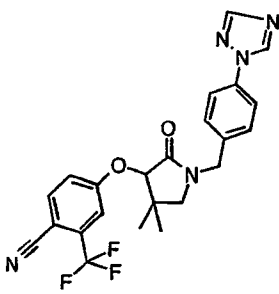
-51-

49		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(3-pyridin-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 2.92 min, 97.7%, 457.1
50		4-{1-[3-(4-Methoxy-benzyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.3 min, 100%, 500.1
51		4-{1-[5-(2-Methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.25 min, 98.3%, 486.1
52		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (2): 3.4 min, 100%, 456.1

53		4-(1-Cyclohexylmethyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (3): 4.54 min, 100%, 394.1
54		4-(4,4-Dimethyl-2-oxo-1-quinolin-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (3): 4.17 min, 97.8%, 439.1
55		4-[4,4-Dimethyl-1-(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (3): 3.71 min, 94.6%, 442.1
56		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (3): 3.99 min, 100%, 456.1
57		4-(1-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ylmethyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (3): 4.13 min, 100%, 430.1

61

-53-

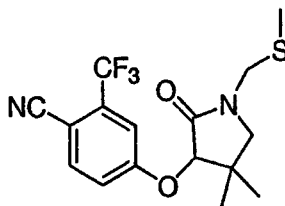
58		2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl]-furan-3-carboxylic acid methyl ester	LCMS (3): 4.07 min, 97.1%, 436.1
59		4-[4,4-Dimethyl-1-(5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-ylmethyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (3): 4.25 min, 100%, 469.1
60		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(4-pyrazol-1-yl-benzyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (3): 4.12 min, 93.9%, 454.1
61		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(5-p-tolyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (3): 4.11 min, 100%, 470.1
62		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (4): 3.04 min, 100%, 455.1

62

-54-

63		4-{1-[3-(4-[1,3]Dithiolan-2-yl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (4): 3.62 min, 93.9%, 560.1
64		4-(1-Cyclobutylmethyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (3): 4.33 min, 100%, 503.1
65		4-{4,4-Dimethyl-1-[4-(4-nitro-phenyl)-thiazol-2-ylmethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (4): 3.52 minutes, 91.33%, 516.1
66		4-{1-[5-(4-Methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (4): 3.45 minutes, 100%, 486.1
67		4-{4,4-Dimethyl-1-[3-(3-nitro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	

-55-

Example 68**4-(4,4-Dimethyl-1-methylsulfanylmethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

5 The product of Example 68 was prepared analogously to Example 4, except that in Step E 1-methylsulfanyl chloride was used as a reactant in the alkylation reaction.

MS (APCI, M+1) 359

LCMS: 50 - 2% H₂O; 214 nm Average, 3.02 min. 100%, M+1 359.0

10

Example 69**(+)-4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

15 The product of Example 69 was prepared analogously to Example 1, except that (S)-1-phenyl-ethylamine was used in Step B as a starting material, no separation of stereoisomers was conducted.

$[\alpha]_{589}$ (ambient temperature, CH₂Cl₂): + 50 °

MS (APCI, M+1) 403 LCMS: 254 nm, 97.7%

20

Example 70**(±)-4-[1-[1-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

25 The product of Example 70 was prepared analogously to Example 1, except that (±)-1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamine was used in Step B instead of (S)-(+)-sec-butylamine. The diastereomeric mixture was separated by flash silica column chromatography (solvent system by volume: 65% hexanes, 35% ethyl acetate) to give a racemic mixture of the (R,R)- and (S,S)-enantiomers and a racemic mixture of the (R,S)- and (S,R)-enantiomers.

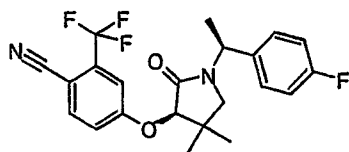
30

MS (APCI M+1 421 LCMS: 254 nm, 98.4% Melting point: 82-83 °C

35

69

-56-

Example 71**(±)-4-[1-[1-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

(Racemic mixture of R,S- and S,R-enantiomers)

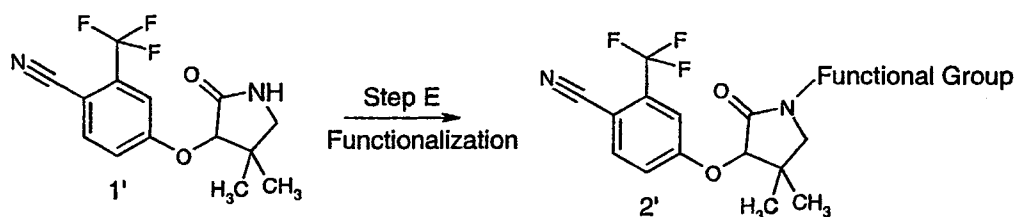
The product of Example 71 was prepared analogously to Example 1, except that in the Amidation Reaction of Step B, 1-(4-fluoro-phenyl)-ethylamine was used as one of the reactants.

MS (APCI, M+1) 421 LCMS: 254 nm, 98.8%, Melting point: 114-115 °C

Example 72**(±)-4-[4,4-Dimethyl-1-(1-methyl-butyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

The product of Example 71 was prepared analogously to Example 1, except that (±)-1-methyl-butylamine was used in Step B instead of (S)-(+)-*sec*-butylamine. The product was purified by flash silica column chromatography (solvent system by volume: 75% hexanes, 25% ethyl acetate) to give an equal mixture of four diastereomers.

MS (APCI, M+1) 369 LCMS: 254 nm, 98.4%

Examples 73-94 and 99-100F

Examples 73-94, and 99-100 further illustrate the preparation of a series of sulfonamide, acyl, alkyl, and thioether derivatives. As depicted above, a common starting material, 4-(4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (product of Example 3) was subjected to a functionalization reaction in order to place a variety of differing functional groups on the nitrogen atom of the lactam (i.e. R^{1'}). One of two reaction sequences was carried out, A or B, as described below.

-57-

Method A

To a stirring solution of 4-(4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (product of Example 3, 0.20 g, 0.67 mmol) in 3 mL THF under a nitrogen atmosphere was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.030 g, 0.74 mmol). After gas evolution ceased (~10 minutes), a sulfonyl chloride (corresponding to the desired R¹ moiety) (0.094 mL, 0.74 mmol) was added and the reaction was stirred at ambient temperature for 4 hours. The reaction mixture was neutralized with saturated aqueous ammonium chloride. The mixture was extracted with ethyl acetate and the layers were separated. The organic layer washed with saturated sodium chloride and then dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. This material was purified by flash silica column chromatography (Biotage Horizon system, 25% EtOAc/hex, 12+M column). This afforded the product which was dried in a 50 °C vacuum oven overnight to give the desired product.

Method B:

To a -30 °C stirring solution of 4-(4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (product of example 3, 0.11 g, 0.37 mmol) in 10 mL THF under a nitrogen atmosphere was added LiHMDS(lithium hexamethyl disilyl amide) or NaHMDS(sodium hexamethyl disilyl amide) (1.0 M/THF, 0.48 mL, 0.48 mmol). The reaction was stirred at -30 °C for 30 minutes. A substituted sulfonyl chloride (corresponding to the desired R¹ moiety) (1.3 equiv) was added and the reaction was allowed to gradually warm to ambient temperature overnight. The reaction mixture was extracted into ethyl acetate and washed successively with saturated sodium bicarbonate then saturated aqueous sodium chloride. The material was then dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. This material was purified by flash silica column chromatography (Biotage Horizon system, EtOAc/hex gradient, 12+M column). This afforded the product which was dried in a 50 °C vacuum oven overnight to give the desired product.

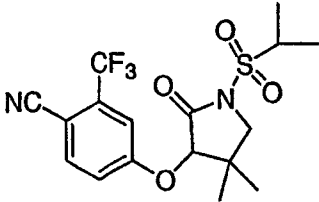
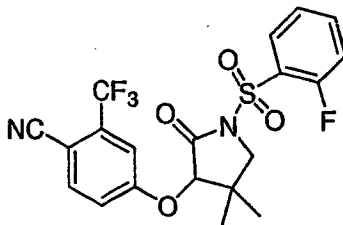
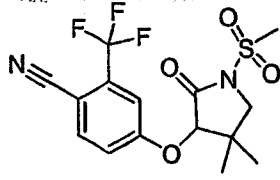
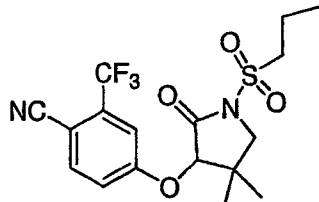
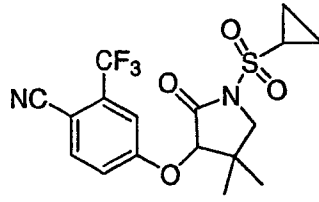
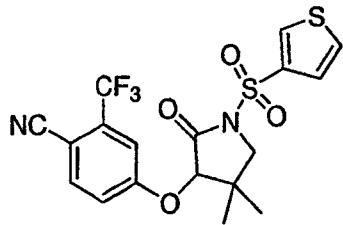
66

Table II

Example	Structure	Name	Method	LCMS Data
73		4-(1-Benzenesulfonyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile		
74		4-[1-(3-Methoxy-benzenesulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	A	MS (APCI, M-1) 367.1 LCMS: 50-2% H ₂ O, 214 nm, 3.218 min, 100%
75		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(propane-1-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS (APCI, M+1): 405 Microanalysis C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄ S ₁ Theory C (50.49%), H (4.74%), N (6.93%) Found C (50.44%), H (4.62%), N (6.73%)
76		4-[1-(3,5-Dimethyl-isoxazole-4-sulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	LCMS (7): 4.20 min, 98.63%, 457.0
77		4-[1-(3,5-Dimethyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	LCMS (7): 3.74 min, 94.51%, 456.1
78		4-(1-Ethanesulfonyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	LCMS: 389 M-1 Microanalysis C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S ₁ Theory C (48.75%), H (4.45%), N (7.11%) Found C (48.37%), H (4.18%), N (6.93%)

67

-59-

79		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(propane-2-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS (APCI, M+1): 405 Microanalysis C17H19F3N2O4S1 Theory C (50.42%), H (4.74%), N (6.92%) Found C (50.19%), H (4.55%), N (6.68%)
80		4-[1-(3-Fluorobenzenesulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS (APCI, M+1): 457 Microanalysis C17H19F3N2O4S1 Theory C (51.77%), H (3.66%), N (6.04%) Found C (51.39%), H (3.45%), N (6.32%)
81		4-[1-(1,1,1-trifluoro-2-methanesulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	LCMS 10 – 2% H ₂ O; 214 nm, 0.859 min. 100%, M+1 377.0
82		(+)-4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(propane-1-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS (APCI, M-1): 403 LCMS 50 – 2% H ₂ O; 214 nm, 3.02 min. 100%, M-1 403.0 Optical Rotation = +180.4 degrees in MeOH.
83		4-[1-(Cyclopropanesulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS (APCI, M+1): 403 Microanalysis C17H17F3N2O4S1 Theory C (50.74%), H (4.26%), N (6.96%) Found C (50.47%), H (4.25%), N (6.78%)
84		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(thiophene-3-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS (APCI, M+1): 445 LCMS 50 – 2% H ₂ O; 214 nm, 3.10 min. 100%, M-1 443.0



85		4-[4,4-Dimethyl-1-(5-methyl-thiophene-2-sulfonyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS (APCI, M+1): 459 Microanalysis C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S ₂ Theory C (49.68%), H (3.75%), N (6.10%) Found C (49.43%), H (3.62%), N (5.98%)
86		4-[4,4-Dimethyl-1-(4-methyl-thiophene-2-sulfonyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS (APCI, M+1): 459 Microanalysis C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S ₂ Theory C (49.78%), H (3.74%), N (6.11%) Found C (49.48%), H (3.53%), N (5.97%)
87		4-[4,4-Dimethyl-1-(3-methyl-thiophene-2-sulfonyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS (APCI, M+1): 459 Microanalysis C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S ₂ Theory C (49.78%), H (3.74%), N (6.11%) Found C (49.52%), H (3.35%), N (5.99%)
88		4-[1-(3-Cyanobenzenesulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS: 464 M +1 Microanalysis C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄ S ₁ Theory C (54.43%), H (3.48%), N (9.07%) Found C (54.35%), H (3.22%), N (8.84%)
89		4-[1-(2,4-Dimethylthiazole-5-sulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS: 474 M +1 Microanalysis C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄ S ₂ Theory C (48.20%), H (3.83%), N (8.87%) Found C (48.23%), H (3.53%), N (8.66%)
90		4-[1-(Butane-1-sulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS: 419 M+1 LCMS 50 – 2% H ₂ O; 214 nm, 3.36 min. 100%, M-1 417 .0

69

-61-

91		4-[1-(2-Cyano-benzenesulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS: 462 M -1 LCMS 50 – 2% H ₂ O; 214 nm, 3.17 min. 100%, M-1 462 .0
92		4-[1-(2,5-Dimethyl-thiophene-3-sulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS: 473 M +1 Prep. LCMS 85 – 0% H ₂ O; 210 – 260 nm Average, 8.85 min. 100%, M = 472 .0
93		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(thiophene-2-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS: 445 M +1 Microanalysis C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₄ S ₂ Theory C (48.64%), H (3.40%), N (6.30%) Found C (48.62%), H (3.21%), N (6.04%)
94		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(toluene-2-sulfonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS: 453 M +1 LCMS: 50 – 2% H ₂ O; 254 nm, 3.51 min. 97.8%, M-2 451

Example	Structure	Name	Method	LCMS Data
99		4-(4,4-Dimethyl-1-methylsulfanylmethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS: 359 M +1 LCMS: 50 – 2% H ₂ O; 254 nm, 3.02 min. 96.8%
100		4-(1-Methanesulfonyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS: 377 M +1 LCMS: 50 – 2% H ₂ O; 254 nm, 2.33 min. 96.2%, M-1 375 Optical Rotation = +179.2 degrees in MeOH.

70

100A		5-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidine-1-sulfonyl]-furan-2-carboxylic acid methyl ester	B	MS: 486 M Microanalysis C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₇ S ₁ Theory C (49.39%), H (3.52%), N (5.76%) Found C (49.76%), H (3.67%), N (5.51%)
100B		4-(4,4-Dimethyl-1-methylsulfanylmethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS: 359 M +1 LCMS: 50 – 2% H ₂ O; 254 nm, 2.81 min. 99.7% Optical Rotation = +196.1 degrees in MeOH.
100C		4-(1-Cyclopropanesulfonyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS: 401 M -1 LCMS: 50 – 2% H ₂ O; 254 nm, 2.67 min. 98.8% Optical Rotation = +183.5 degrees in MeOH.
100D		4-(1-Methanesulfonyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-methoxy-benzonitrile	B	MS: 339 M +1 LCMS: 50 – 2% H ₂ O; 254 nm, 1.77 min. 98.3%
100E		4-[1-(2-Ethylbutyryl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	MS: 397.1 M +1, M-1 395.1. LCMS 50 – 2% H ₂ O; 254 nm, 14.67 min. 100%.
100F		4-(1-Cyclobutyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	B	M+1 = 353 (rt = 2.58 min, LC/MS 50% method, purity = 93%)

71

-63-

Example 95**4-[1-(3-Hydroxy-benzenesulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

5 The compound obtained in Example 74, 4-[1-(3-methoxy-benzenesulfonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile, (0.093 g, 0.20 mmol) was demethylated as described in the general demethylation procedure of Example 8.

MS (APCI, M-1): 453.0

LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 2.642 min, 100%

10 LCMS: 50-2% H₂O, 254 nm, 2.642 min, 96.7%

Example 96**(+)-4-(1-Methanesulfonyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

15

The product of example 96 was prepared resolving the enantiomers produced in example 81 by chiral HPLC

MS (APCI, M+1) 377.0

LCMS: 10-2% H₂O; 214 nm, 0.859 min. 100%,

20

Example 97**(+/-) 4-(1-Benzoyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

25

To a stirring solution of 4-(4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (Product of Example 3, 250 mg, 0.84 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was added NaH (40 mg, 1 mmol) under N₂ at RT (room temperature). After stirring for 15 minutes, benzoyl chloride was added (0.14 mL, 1 mmol) as a solution in THF (1 mL).

After stirring at RT overnight sat. NH₄Cl (25 mL) and ethyl acetate (150 mL) were added.

30

The separated organic phase was treated with brine and dried over MgSO₄. The solution was then filtered, concentrated down, and purified by column chromatography (small Biotage silica gel column, 2:1 Hex/EA). Combined cleanest fractions to afford the desired product as a white solid.

MS (APCI, M+1) 401 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.31 min, 100%

35

Example 98**4-(1-Cyclopentyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

-64-

The product of Example 98 was prepared analogously to Example 1, except that cyclohexylamine was used in Step B instead of (S)-(+)-sec-butylamine.

MS (APCI, M+1) 367 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.43 min, 100%

5

Example 101

4-(4,4-Dimethyl-2-oxo-1-phenylacetyl-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile

10

The product of example 101 was produced analogously to Example 97 except that phenethyl chloride was substituted for benzoyl chloride in Step E, the functionalization reaction.

MS (APCI, M+1) 415 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.58 min, 100%

15

Example 102

4-(1-Butyryl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile

The product of example 102 was produced analogously to Example 97 except that butyryl chloride was substituted for benzoyl chloride in Step E, the functionalization reaction.

20

MS (APCI, M+1) 367 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.44 min, 100%

Example 103

(+)-4-(1-Butyryl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile
(single enantiomer);

25

The product of Example 103 was generated by submitting the product of Example 102 to a chiral separation

MS (APCI, M+1) 367 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.44 min, 100%

30

Example 104

4-[1-(4-Cyano-benzoyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile

35

The product of example 104 was produced analogously to Example 97 except that 4-cyano-benzoyl chloride was substituted for benzoyl chloride in Step E, the functionalization reaction.

MS (APCI, M+1) 426 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.14 min, 100%

-65-

73

Example 105**(+)-4-(1-Benzoyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

5 The product of Example 103 was generated by submitting the product of Example 97 to a chiral separation

MS (APCI, M+1) 401 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.31 min, 100%

Example 106

10 **4-[1-(3,5-Dimethyl-isoxazole-4-carbonyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

15 The product of example 106 was produced analogously to Example 97 except that 3,5-Dimethyl-isoxazole-4-carbonyl chloride was substituted for benzoyl chloride in Step E, the functionalization reaction.

MS (APCI, M+1) 422 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 3.06 min, 100%

Example 107

20 **4-[1-(3-Cyano-benzoyl)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

 The product of example 107 was produced analogously to Example 97 except that 3-cyano-benzoyl chloride was substituted for benzoyl chloride in Step E, the functionalization reaction.

25 MS (APCI, M+1) 426 LCMS: 50-2% H₂O, 214 nm, 2.96 min, 100%

Example 108

30 **4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(thiophene-2-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile**

 The product of example 108 was produced analogously to Example 97 except that thiophene-2-carbonyl chloride was substituted for benzoyl chloride in Step E, the functionalization reaction

LCMS (6): 5.88 min, 100%, 408.0

35

Example 109**3-Chloro-4-[4,4-dimethyl-2-oxo-1-(1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzonitrile**Step A: Ether Formation

5 To a stirring solution of (+/-)-pantolactone (2.8 g, 21.0 mmol, Aldrich) in DMF (39 mL) at 0°C was added NaH (887 mg, 22.2 mmol, 60% dispersion in mineral oil) portion-wise under a nitrogen atmosphere. After gas evolution ceased, 3-chloro-4-fluorobenzonitrile (3.0 g, 19.3 mmol, Aldrich) was added. The resulting mixture was allowed to warm to ambient temperature over 19 hours. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and diluted with EtOAc "ethylacetate". The layers were separated and the organic layer washed with additional saturated aqueous NH₄Cl followed by brine. The organics were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was purified by flash chromatography (5% to 50% EtOAc/hexanes) to afford 2.9 g (56%) of the desired aryl ether as a white solid. MS (AP-)= 264.0; LCMS purity = 100%, t_R = 2.307 (50% to 2% H₂O+0.1%HCO₂H/CH₃CN+0.1%HCO₂H, 4 min run time).

Step B Amidation:

20 The product of step A (1.0 g, 3.8 mmol) was dissolved in THF (5 mL) and (S)-(-)-α-methylbenzylamine (684 mg, 5.6 mmol, 0.72 mL) added in one portion. The resulting solution was heated at 65°C over 48 hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and diluted with EtOAc. The organics were washed with saturated aqueous NH₄Cl (2x) followed by brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (10% to 60% EtOAc/hexanes) afforded 2-(2-chloro-4-cyano-phenoxy)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-N-(1-phenyl-ethyl)-butyramide as a white foam (1.3 g, 91%). MS (AP+)= 387.1; MS (AP-)= 385.1; LCMS purity = 92%, t_R = 2.426 (50% to 2% H₂O+0.1%HCO₂H/CH₃CN+0.1%HCO₂H, 4 min run time).

Step C: Displacement

30 The product of step B (1.3 g, 3.4 mmol) was dissolved in pyridine (7.1 mL) and cooled to 0°C. Mesityl chloride (586 mg, 5.1 mmol, 0.4 mL) was added slowly and the resulting solution allowed to warm to ambient temperature over 2.5 hours. The reaction mixture was diluted with 1M HCl/EtOAc (100 mL, 1:1). The layers were separated and the organic layer washed with additional 1M HCl and brine. The organics were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 1.5 g (96%) of methanesulfonic acid 3-(2-chloro-4-cyano-phenoxy)-2,2-dimethyl-3-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-propyl ester as a colorless oil. MS (AP+)= 465.1; MS (AP-)= 464.0; LCMS purity = 100%, t_R = 2.592 (50% to 2% H₂O+0.1%HCO₂H/CH₃CN+0.1%HCO₂H, 4 min run time).

75

-67-

Step D: Ring Closure

The product of step C (1.5 g, 3.3 mmol) was dissolved in THF (32mL) at ambient temperature under a nitrogen atmosphere. NaH (327 mg, 8.2 mmol, 60% dispersion in mineral oil) was added in 3 portions and the resulting mixture stirred over 6 days. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated and the organic layer washed with additional saturated aqueous NH₄Cl followed by brine. The organics were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. The two diastereomers were separated by flash chromatography (10% to 50% EtOAc/hexanes). The desired diastereomer was the more non-polar isomer. After separating the desired diastereomer, the compound was further purified by RPHPLC (50:50 to 2:98 H₂O/TFA:CH₃CN, 254nm). Collect fractions at 21:79, t_R = 35.3 min. The fractions were concentrated to afford 3-chloro-4-[4,4-dimethyl-2-oxo-1-(1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzonitrile as a white solid (440mg, 36%). MS (AP+)= 369.1; LCMS purity = 100%, t_R = 3.568 (50% to 2% H₂O+0.1%HCO₂H/CH₃CN+0.1%HCO₂H, 4 min run time); [α]_D²⁵ = +43.6 (c 0.0066 EtOH).

Example 110**4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-methoxy-benzonitrile****Step A: Ether Formation**

To a stirring solution of (+/-)-pantolactone (2.1 g, 16.0 mmol, Aldrich) in THF (65 mL) at 0°C was added NaH (790 mg, 20.0 mmol, 60% dispersion in mineral oil) portion-wise under a nitrogen atmosphere. After gas evolution ceased, 4-fluoro-2-methoxybenzonitrile (2.0 g, 13.0 mmol, Oakwood Products) was added. The resulting mixture was allowed to warm to ambient temperature over 19 hours. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated and the organic layer washed with additional saturated aqueous NH₄Cl followed by brine. The organics were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting white solid was purified by flash chromatography (10% to 60% EtOAc/hexanes) to afford 2.7 g of 4-(4,4-dimethyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yloxy)-2-methoxy-benzonitrile as a white foam. MS (AP+)= 262.1; LCMS purity = 100%, t_R = 1.892 (50% to 2% H₂O+0.1%HCO₂H/CH₃CN+0.1%HCO₂H, 4 min run time).

Step B: Amidation

The product of step A (856 mg, 3.3 mmol) was dissolved in THF (5 mL) and (S)-(-)-α-methylbenzylamine (596 mg, 4.9 mmol, 0.63 mL) added in one portion. The resulting solution was heated at 80°C over 48 hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and diluted with EtOAc. The organics were washed with saturated aqueous NH₄Cl (2x) followed by brine. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered, and

-68-

76

concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (30% to 100% EtOAc/hexanes) afforded 2-(4-cyano-3-methoxy-phenoxy)-4-hydroxy-3,3-dimethyl-N-(1-phenyl-ethyl)-butyramide as a white solid (920 mg). MS (AP+)= 383.2; MS (AP-)= 381.2; LCMS purity = 100%, t_R = 1.975 (50% to 2% H₂O+0.1%HCO₂H/CH₃CN+0.1%HCO₂H, 4 min run time).

Step C: Displacement

The product of step B (920 mg, 2.4 mmol) was dissolved in pyridine (5.1 mL) and cooled to 0°C. Mesyl chloride (413 mg, 3.6 mmol, 0.28 mL) was added slowly and the resulting solution allowed to warm to ambient temperature over 2 hours. The reaction mixture was diluted with 1M HCl/EtOAc (100 mL, 1:1). The layers were separated and the organic layer washed with additional 1M HCl and brine. The organics were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 1.1 g of methanesulfonic acid 3-(4-cyano-3-methoxy-phenoxy)-2,2-dimethyl-3-(1-phenyl-ethylcarbamoyl)-propyl ester as a colorless oil. MS (AP+)= 461.1; LCMS purity = 100%, t_R = 2.363 (50% to 2% H₂O+0.1%HCO₂H/CH₃CN+0.1%HCO₂H, 4 min run time).

Step D: Ring Closure

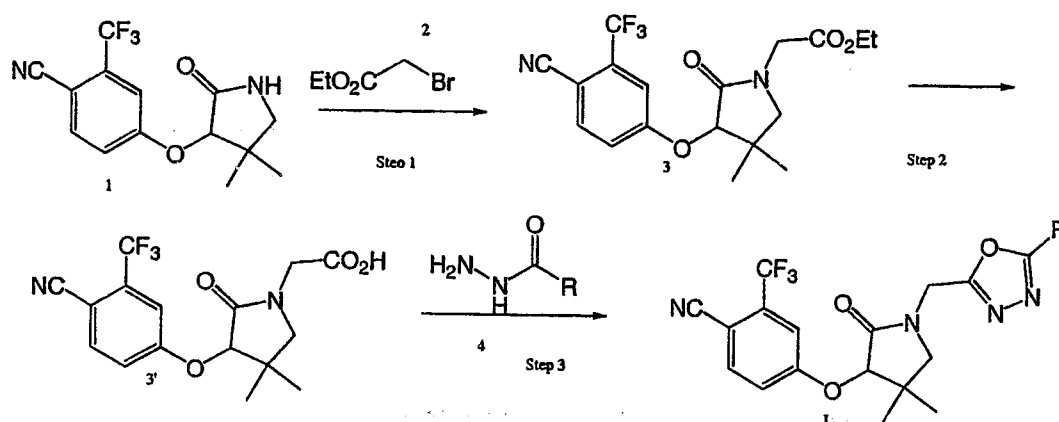
The product of Step C (1.0 g, 2.3 mmol) was dissolved in THF (23mL) at ambient temperature under a nitrogen atmosphere. NaH (226 mg, 5.6 mmol, 60% dispersion in mineral oil) was added in 3 portions and the resulting mixture heated at reflux over 18 hours. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and diluted with EtOAc. The layers were separated and the organic layer washed with additional saturated aqueous NH₄Cl followed by brine. The organics were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. The diastereomers were purified, not separated, by RPHPLC (50:50 to 10:90 H₂O/TFA:CH₃CN, 254nM). Collect fractions at 23:77, t_R = 21.0 min. The fractions were concentrated and the diastereomers separated by flash chromatography (5% to 55% EtOAc/hexanes). The desired diastereomer was the more non-polar isomer. The fractions were concentrated to afford 4-[4,4-dimethyl-2-oxo-1-(1-phenyl-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-methoxy-benzonitrile as a colorless oil (130 mg). MS (AP+)= 365.2; LCMS purity = 100%, t_R = 2.945 (50% to 2% H₂O+0.1%HCO₂H/CH₃CN+0.1%HCO₂H, 4 min run time).

Examples 111-127

Examples 111-127 illustrate the preparation of a series of compounds of Formula I, in which R¹ is represented by a series of oxadiazoles. These compounds were prepared by the reaction scheme described below. Compound #1 (below) was produced as described in Example 3. This compound was then contacted with bromoacetic acid ethyl ester(2) to generate compound (3) bearing an acetyl ester at the nitrogen atom of the lactam as described in Step 1. In step 2, this ester function was removed leaving the free

-69-

acid available for reaction. Seventeen (17) individual aliquots of compound 3 were removed from the reaction mixture and they were reacted with the appropriate acyl hydrazide to produce the desired oxadiazole derivative of Formula I using the procedure described in Step 3.

**Step 1:****Preparation of [3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-acetic acid ethyl ester**

To a -78°C stirring solution of 4-(4,4-Dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (Compound (1), product of Example 3, Step E, 5.00 g, 16.8 mmols) in 100 mL THF under a nitrogen atmosphere was added lithium bis(trimethylsilyl)amide (1M in THF, 18.4 mL, 18.4 mmols) and bromoacetic acid ethyl ester (2) (2.0 mL, 18.4 mmols). The cooling bath was allowed to warm up to ambient temperature overnight. Water (25 mL) was added and the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Methylene chloride (100 mL) and water (50 mL) was added, the mixture is agitated and the layers are separated. The organic layer was concentrated *in vacuo*. The product (3) is used as is for the next reaction.

Step 2: Preparation of [3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-acetic acid

Sodium hydroxide (50% in water, 10 mL) was added to a stirring solution of [3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-acetic acid ethyl ester (3) (16.8 mmols) in ethanol (50 mL) and water (40 mL). The reaction was stirred at ambient temperature overnight. The pH of reaction mixture was adjusted to 2.0 by adding hydrochloric acid (37% in water). The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to remove the ethanol. The desired product (3') that precipitated from the residue was filtered and dried in a vacuum oven overnight.

70

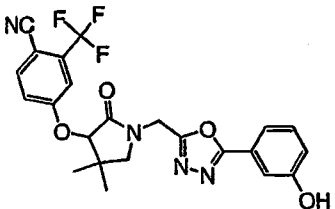
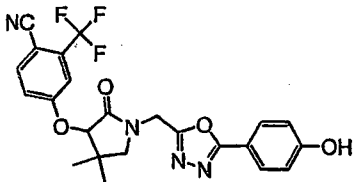
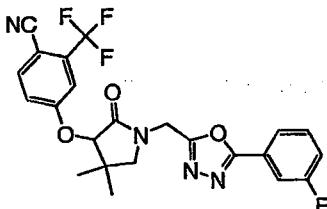
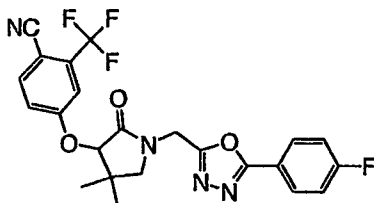
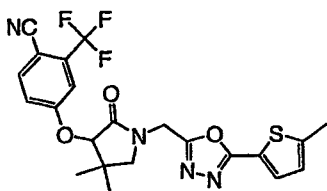
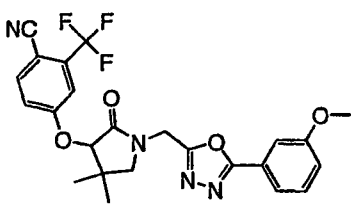
Step 3: General Procedure for Oxadiazoles- Combinatorial synthesis

1,1-Carbonyldiimidazole (1.1 equivalents) was added to a solution of [3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-acetic acid (compound 3', 1 equivalent) in acetonitrile (40 mL) and dimethylformamide (20 mL). The reaction was stirred at ambient temperature 45 minutes. An aliquot of the reaction mixture was added to the acyl hydrazide (Compound 4, 0.150 mmoles, 1 eq) the mixture was stirred at 80 °C overnight. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (3 equivalents) and triethylamine (6 equivalents) was added. The mixture was stirred at 80 °C 6 hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and the solvent was removed *in vacuo*. Methylene chloride and water were added, the mixture was agitated and the layers were separated. The organic layer was filtered through silica SPE. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by preparative HPLC to give the desired product (I).

Preparative LCMS: indicated as LCMS (5) Sunfire C18 19x100mm 5um, flow rate 30 mL/min; 25% Acetonitrile with 0.1% formic acid/ Water with 0.1% formic acid, hold for 1 min; gradient to 100% Acetonitrile with 0.1% formic acid over 6.5 minutes, hold for 4 minutes.

Table III

Example	Structure	Name	LCMS, MS
111		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(5-o-tolyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.18 min, 100%, 470.4
112		4-[1-[5-(2-Hydroxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.14 min, 100%, 472.4

113		4-{1-[5-(3-Hydroxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.14 min, 100%, 472.4
114		4-{1-[5-(4-Hydroxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.36 min, 100%, 472.4
115		4-{1-[5-(3-Fluoro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.09 min, 100%, 474.4
116		4-{1-[5-(4-Fluoro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.09 min, 100%, 472.4
117		4-{4,4-Dimethyl-1-[5-(5-methyl-thiophen-2-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.02 min, 100%, 476.4
118		4-{1-[5-(3-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.07 min, 100%, 486.4

80

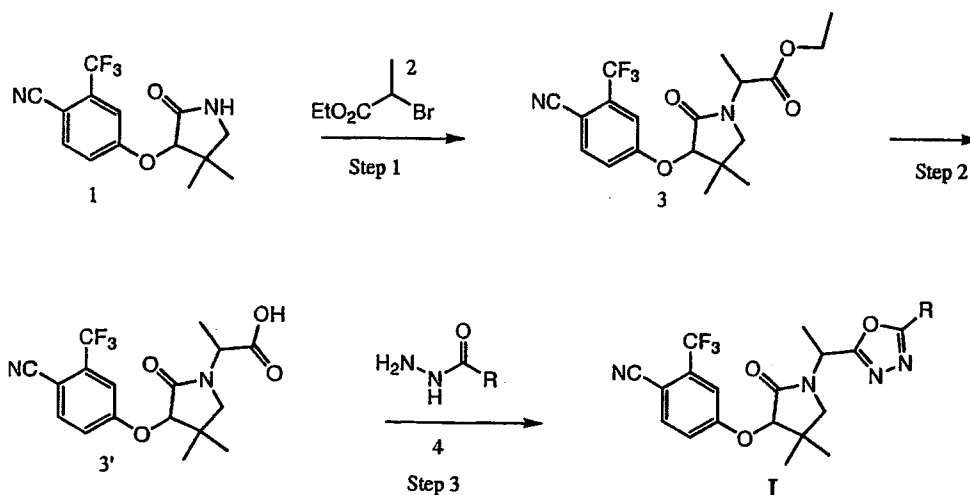
-72-

119		4-{1-[5-(4-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.02 min, 100%, 486.4
120		4-{1-[5-(3-Chloro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.23 min, 100%, 490.9
121		4-{1-[5-(2-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 3.90 min, 100%, 486.4
122		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(5-m-tolyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.15 min, 100%, 470.4
123		4-{1-[5-(2,4-Dihydroxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 3.77 min, 96.7%, 488.4
124		4-{1-[5-(3-Ethoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.21 min, 100%, 500.5
125		4-{1-[5-(4-Chloro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.21 min, 100%, 490.9

126		4-{4,4-Dimethyl-1-[5-(4-methyl-[1,2,3]thiadiazol-5-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 3.92 min, 100%, 478.5
127		4-{1-[5-(2-Chloro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy}-2-trifluoromethyl-benzonitrile	LCMS (5): 4.13 min, 100%, 490.9

Examples 128-135

Examples 128-135 also illustrates the preparation of a series of compounds which R_1 is represented by a substituted oxadiazole. The reaction sequence utilized to produce these compounds is shown below:



Step 1: Preparation of 2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-propionic acid ethyl ester

The reaction was carried out as previously described in Step 1 of examples 111-127 using ethyl 2-bromopropionate in place of bromoacetic acid ethyl ester. The diastereomeric mixture of products (3) were separated by column chromatography to afford the diastereomers as either the RS or SR compound or the RR or SS compound. The RS or SR compound was used in the next reaction.

Step 2: Preparation of 2-[3-(4-Cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-propionic acid

82

The reaction was carried out as previously described in Step 2 of examples 111-127 to afford the acid (3').

Step 3: General Procedure for Oxadiazoles Synthesis

A solution of 2-[3-(4-cyano-3-trifluoromethyl-phenoxy)-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-propionic acid (compound 3', 1 equivalent) in methylene chloride (3mL) was treated with 1,1-carbonyldiimidazole (1.1 equivalents) and the reaction was stirred at ambient temperature 1 hour. To this mixture was added the acyl hydrazide (Compound 4 in which R represents the substituent at the 5-position of the oxadiazole), 0.150 mmoles, 1 eq) and the mixture was stirred at 50 °C overnight. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (3 equivalents) and triethylamine (6 equivalents) was added and the reaction mixture stirred overnight at 50 °C. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and the solvent was removed *in vacuo*. Methylene chloride and water were added, the mixture was agitated and the layers were separated. The organic portion was concentrated *in vacuo* and purified by preparative HPLC to give the desired product (I).

HPLC purity was determined either on: (A) a 250X4mm Wakosil C-18 column eluted with 80/20 acetonitrile/water (0.1% TFA), 1mL/min, at 214nM and 254nM, or (B) a 150X60mm Luna C-18 column eluted on a gradient of 80/20 acetonitrile/water (0.1% TFA) to 90/10 acetonitrile/water (0.1% TFA) over 15 minutes, 1mL/min, at 214nM and 254nM.

Table IV

Example	Structure	Name	HPLC, MS, CHN
128		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-[1-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	Method A 5.63min, 98.2% MS(APCI) M + 1 = 471.1
129		4-[4,4-Dimethyl-2-oxo-1-[1-(5-p-tolyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethyl]-pyrrolidin-3-yloxy]-2-trifluoromethyl-benzonitrile	MS(APCI) M + 1 = 485.1/ 486.1



130		4-(1-{1-[5-(2-hydroxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethyl}-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	Method A 6.11min, 95.0% MS(APCI) M + 1 = 487.1/ 488.2
132		4-(1-{1-[5-(2,4-dihydroxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethyl}-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	Method A 4.81min, 100% MS(APCI) M + 1 = 503.1/ 504.1
133		4-(1-{1-[5-(2-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethyl}-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	Method A 5.17min, 99% MS(APCI) M + 1 = 501.1/ 502.3
134		4-(1-{1-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethyl}-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	Method A 6.25min, 96% MS(APCI) M + 1 = 501.1/ 502.2
135		4-(1-{1-[5-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-ethyl}-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile	Method A 5.84min, 100%

Example 136

The compounds of Formula I have affinity for the androgen receptor. This affinity has been demonstrated for selected compounds using the human receptor. The description below describes how the assay was carried out.

Competitive binding analysis was performed on baculovirus/Sf9 generated hAR extracts in the presence or absence of different concentrations of test agent and a fixed concentration of ^3H -dihydrotestosterone (^3H -DHT) as tracer. This binding assay method is



a modification of a protocol previously described (Liao S. , et. al. J. Steroid Biochem. 20:11-17 1984). Briefly, progressively decreasing concentrations of compounds are incubated in the presence of hAR extract (Chang et al. P.N.A.S. Vol. 89, pp. 5546-5950, 1992), hydroxylapatite, and 1 nM ³H-DHT for one hour at 4°C. Subsequently, the binding reactions are washed three times to completely remove excess unbound ³H-DHT. hAR bound ³H-DHT levels are determined in the presence of compounds (i.e. competitive binding) and compared to levels bound when no competitor is present (i.e. maximum binding). Compound binding affinity to the hAR is expressed as the concentration of compound at which one half of the maximum binding is inhibited. Table I below provides the results that were obtained for selected compounds (reported data is the mean of multiple tests as shown below)

Table V

Example	IC50	Example	IC50
1	136 (c)	68	133 (a)
2	Same	69	258 (a)
3	435 (a)	70	52 (a)
4	188 (a)	71	104 (a)
5	32 (a)	72	203 (a)
6	31 (c)	73	206 (a)
7	298 (a)	74	106 (a)
8	17 (a)	75	64 (a)
9	18(a)	76	430 (a)
10	298 (a)	77	246 (a)
11	17(a)	78	103 (a)
12	111 (a)	79	305 (a)
13	11 (a)	80	80 (a)
14	23 (a)	81	139 (a)
15	48 (a)	82	47 (c)
16	26 (a)	83	50 (a)
17	144 (a)	84	85 (a)
18	45 (a)	85	233 (a)
19	152 (c)	86	140 (a)
20	97 (n=6)	87	115 (a)
21	403 (a)	88	110 (a)
22	40 (a)	89	281 (a)
23	64 (a)	90	309 (a)

85

-77-

24	10 (a)	91	508 (a)
25	48(c)	92	334 (a)
26	343 (a)	93	82 (a)
27	44 (a)	94	150 (a)
28	310 (a)	95	8 (a)
29	119 (c)	96	12 (a)
30	215 (a)	97	311 (a)
31	268 (a)	98	169 (a)
32	420 (a)	99	113 (a)
33	478 (a)	100	12 (a)
34	437 (a)	101	174 (a)
35	128 (a)	102	418 (a)
36	484 (a)	103	130 (a)
37	47 (c)	104	248 (a)
38	326 (a)	105	252 (a)
39	64 (a)	106	342 (a)
40	43 (a)	107	68 (a)
41	107 (a)	108	370 (a)
42	120 (a)	109	203 (a)
43	283 (a)	110	87 (a)
44	346 (a)	111	239 (a)
45	50 (a)	112	85 (2)
46	90 (c)	113	224 (a)
47	83 (a)	114	41 (a)
48	109 (a)	115	142 (a)
49	214 (a)	116	206 (a)
50	152 (a)	117	259 (a)
51	321 (a)	118	170 (a)
52	160 (a)	119	80 (a)
53	294 (a)	120	347 (a)
54	217 (a)	121	131 (a)
55	500 (a)	122	271 (a)
56	171 (c)	123	61 (a)
57	31 (a)	124	404 (a)
58	313 (a)	125	250 (a)
59	277 (a)	126	191 (a)
60	115 (a)	127	198 (a)

86

-78-

61	101 (c)	128	82 (a)
62	293 (a)	129	63 (a)
63	500 (a)	130	85 (a)
64	254 (a)	132	52 (a)
65	38 (a)	133	60 (a)
66	142 (a)	134	76 (a)
67	437 (a)	135	44 (a)
		100A	242 (a)
4A	230(N=6)	100B	76 (a)
4B	>10000 (c)	100C	59 (a)
		100D	555 (a)
		100E	372 (a)
		100F	243 (a)

a – mean of 2 tests

b – mean of 3 tests

c – mean of 4 tests

5 ND – not determined

UA – unavailable

Example 137

10 The compounds ability to antagonize the effects of androgen on the androgen receptor were determined in a whole cell assay as described immediately below.

Experimental procedure for AR antagonist cell assay

15 **Cell line:** MDA-MB453-MMTV clone 54-19. This cell line is a stable transfected cell line with MDA-MB453 cell background (a human breast tumor cell line expressing androgen receptor). A MMTV minimal promoter containing ARE was first cloned in front of a firefly luciferase reporter gene. Then the cascade was cloned into transfection vector pUV120puro. Electroporation method was used for transfecting MDA-MB-453 cell. Puromycin resistant stable cell line was selected.

20

Cell culture media and reagents:

Culture medium: DMEM (high glucose, Gibco cat #: 11960-044), 10%FBS, and 1% L-glutamine

25

Plating medium: DMEM (phenol red free), 10% charcoal treated HyClone serum, 1% L-glutamine

BT

Assay medium: DMEM (phenol red free), 1% charcoal treated HyClone serum, 1% L-glutamine, and 1% penicillin/streptomycin

3X luciferase buffer: 2% beta-mercaptoethanol, 0.6% ATP, 0.0135% luciferine in cell lysis buffer

5

Assay procedure:

Cells are maintained in culture medium, splitting cells when they reach 80-90% confluence

10

To test compounds, 10,000 cells/well are plated to opaque 96 cell culture plate in 100 ul/well plating medium, culture for overnight at 37°C in cell culture incubator

Carefully remove plating medium, then add 80 ul/well of pre-warmed assay medium, add 10 ul/well testing compound (final concentration at) 1000 nM, 200 nM, 40 nM, 8 nM, 1.6 nM, and 0.32 nM), incubate at 37°C for 30 minutes

15

Add 10 ul/well freshly prepared DHT (final concentration at 100 pM) to each well, incubate at 37°C for 17 hr (overnight)

Add 50 ul/well 3X luciferase buffer, incubate at room temperature for 5 minutes, then count on Luminometer

20

The fold induction over background by 100 pM DHT in the absence of testing compounds is standardized as 100% and experimental result is expressed as percentage of inhibition by testing compounds.

The results are described below in Table III. The results are reported as the mean of multiple tests as described below (the numbers of tests are indicated in the footnote). N.D. denotes that the compound was not tested.

25

Table VI

Example	IC50	Example	IC50
1	33 (c)	68	64 (a)
2	Same	69	331 (a)
3	ND	70	85 (a)
4	26 (a)	71	6 (a)
5	12 (a)	72	7 (a)
6	136 (n=6)	73	49 (a)
7	ND	74	96 (a)
8	33 (a)	75	16 (a)
9	46 (a)	76	ND
10	ND	77	ND
11	14 (a)	78	246 (a)

88

-80-

12	310 (a)	79	ND
13	313 (n=6)	80	>1000 (a)
14	99 (c)	81	199 (a)
15	71 (c)	82	56 (a)
16	43 (a)	83	205 (a)
17	214 (c)	84	55 (a)
18	8 (a)	85	ND
19	19 (a)	86	105 (a)
20	13 (n=6)	87	502 (a)
21	ND	88	134 (a)
22	99 (a)	89	ND
23	58 (a)	90	ND
24	33 (a)	91	ND
25	107 (c)	92	ND
26	ND	93	>1000 (a)
27	368 (a)	94	>1000 (a)
28	317 (a)	95	>1000 (a)
29	124 (c)	96	36 (a)
30	813 (a)	97	ND
31	ND	98	315 (a)
32	ND	99	36 (a)
33	ND	100	12 (a)
34	ND	101	83 (a)
35	486 (a)	102	ND
36	ND	103	125 (a)
37	84 (a)	104	37 (a)
38	ND	105	22 (a)
39	74 (a)	106	ND
40	50 (a)	107	653 (a)
41	72 (a)	108	ND
42	219 (a)	109	14 (a)
43	ND	110	126 (a)
44	ND	111	ND
45	50 (a)	112	198 (a)
46	43 (c)	113	651 (a)
47	42 (a)	114	656 (a)
48	62 (a)	115	415 (a)

BA

-81-

49	ND	116	369 (a)
50	35 (a)	117	117 (a)
51	NA	118	381 (a)
52	54 (a)	119	199 (a)
53	NA	120	ND
54	>1000 (a)	121	166 (a)
55	ND	122	ND
56	735 (a)	123	176 (a)
57	>1000 (a)	124	ND
58	ND	125	ND
59	ND	126	542 (a)
60	>1000 (a)	127	>1000 (a)
61	51 (c)	128	ND
62	ND	129	ND
63	ND	130	198 (a)
64	ND	132	ND
65	228 (a)	133	ND
66	84 (a)	134	ND
67	NA	135	ND
4A	92 (c)	100A	ND
4B	ND	100B	24 (a)
		100C	38 (a)
		100D	ND
		100E	ND
		100F	ND

a – mean of 2 tests

b – mean of 3 tests

c – mean of 4 tests

5 ND – not determined

UA – unavailable

Example 138**Animal Model for Inhibition of Sebum Production**

10

Luderschmidt et al describes an animal model for testing whether compounds are capable of modulating sebum secretion. Arch. Derm. Res. 258, 185-191 (1977). This

90

-82-

model uses male Syrian hamsters, whose ears contain sebaceous glands. Based on binding data and cellular assay data, selected compounds were chosen for screening in this model. Those compounds included the products of Examples 1, 20, 81, 82, and 109.

5 Testing for sebum inhibition was carried out in the following manner. Male Syrian hamsters aged 9 to 10 weeks were introduced into the laboratory environment and acclimated for 2 weeks prior to use in the study. Each group consisted of 5 animals and run in parallel with vehicle and positive controls. Prior to administration, a sufficient quantity each compound was dissolved in 1 mL of a solvent consisting of ethanol, 10 transcutol, and propylene glycol (60/20/20%v/v/v) to achieve the final concentration specified in Table VIII below.

15 Animals were dosed topically twice daily, five days a week, for 4 weeks. Each dose consisted of 25 micro liters of vehicle control or drug. The dose was applied to the ventral surfaces of both the right and left ears. All animals were sacrificed approximately 18-24 hours after the final dose. The right ears were collected from each animal and used for sebum analysis.

20 The ears were prepped for HPLC analysis in the following manner. One 8mm distal biopsy punch was taken, just above the anatomical "V" mark in the ear to normalize the sample area. The punch was pulled apart. The ventral biopsy surface (the area where the topical dose was directly applied to the sebaceous glands) was retained for testing and the dorsal surface of the biopsy punch was discarded.

25 Tissue samples were blown with N₂ gas and stored at -80°C under nitrogen until HPLC analysis. In addition to ear samples, an aliquot of each drug and vehicle (at least 250ul) was also stored at -80°C for inclusion in the HPLC analysis.

30 HPLC analysis was carried out on an extract of the tissue sample. Tissue samples were contacted with 3ml of solvent (a 4:1 admixture of 2,2,4-trimethylpentane and isopropyl alcohol). The mixture was shaken for 15 minutes and stored overnight at room temperature, protected from light. The next morning 1 milliliter of water was added to the sample and shaken for 15 minutes. The sample was then centrifuged at approximately 1500rpm for 15 minutes. Two ml of the organic phase (top layer) was 35 transferred to a glass vial, dried at 37°C, under nitrogen, for approximately 1 hour, and then lyophilized for approximately 48 hours. The samples were then removed from the lyophilizer and each vial was reconstituted with 600μl of solvent A (trimethylpentane/tetrahydrofuran (99:1). The samples were then recapped and vortexed for 5 minutes.

200 μ L of each sample was then transferred to a pre-labeled 200 μ L HPLC vial with 200 μ L glass inserts. The HPLC vials were placed in the autosampler tray for the Agilent 1100 series HPLC unit. The Agilent 1100 HPLC system consisted of a thermostated autosampler, a quaternary pump, a column heater, and an A/D interface module. All components were controlled by Agilent ChemStation software. A Waters Spherisorb S3W 4.6x100 mm analytical column was maintained at 30°C by the Agilent column heater unit.

The HPLC autosampler was programmed to maintain the sample temperature at 20°C throughout the run.

10 μ L of each sample was injected in triplicate into the column. Two solvents were used for the solvent gradient. Solvent A was an admixture of trimethylpentane and tetrahydrofuran (99:1). Solvent B was ethylacetate. The gradient utilized is described in the table below:

Table VII

Time (min)	Solv A (%)	Solv B (%)	Flow (mL/min)
0	99	1	2
2	96	4	2
6	60	40	2
7	5	95	2
10	5	95	2
10.1	99	1	2

The Sedex 75 Evaporative Light Scattering Detector (ELSD) was operated at 45°C with a gain of 5, and N₂ pressure maintained at 3.1 bar. Analog signal obtained by the instrument was sent to the Agilent A/D interface module where it was converted to a digital output. The conversion was based on a 10000 mAU/volt set point and the data rate was set at 10Hz (0.03 min). The resulting digital output was then feed into the Agilent ChemStation software for integration of the peak area.

The results of the HPLC analysis are reported below in Table VIII. The results are reported as the reduction in cholesterol ester (CE) and wax ester (WE) production, when compared to the vehicle control. A negative value reflects an increase in sebum, whereas a positive reflects a decrease.

-84-

Table VIII

Example #	% CE reduction	% WE reduction	Sum of WE & CE	Concen. Tested
1	70	55	125	1%
20	83	66	149	2%
81	12	8	20	1%
82	72	57	129	1%
109	64	52	116	1%
4	76	90	166	3 %
4A	76	85	161	1 %

Example 139

5 The following Example illustrates the preparation of a number of topical formulations, suitable for use with human subjects.

Table IX

Topical Formulation	A	B	C	D
(3R,S)-(+)-4-(1-sec-Butyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile.	1%	1%	1%	1%
Propylene glycol	20%	5%	5%	10%
Transcutol	20%			
PEG 400				15%
Propylene carbonate		3%		
Hexylene glycol			5%	
Water			30%	20%
Ethanol	q.s	q.s	q.s.	q.s.

* All percentages are w/v%

The far left column identifies the components that are present in the formulation.
 10 The subsequent four (4) columns indicate the amount of each individual component that

91

-85-

is in the formulation. A blank indicates that the formulation did not incorporate that component.

5 The formulations are made by weighing the appropriate weight of the non-volatile components, water and the active. Ethanol is then added to reach the target volume of the formulation, which is 100 ml. The mixture is stirred as required to dissolve the components.

Example 140

10 Using the procedure of Example 139, but substituting the compound of Example 4A and the components described below, the following topical formulation is prepared:

Topical Formulation	A
(+)-4-(1-Propyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile (E2)	1%
Propylene glycol	10%
Water	30%
Ethanol	q.s.

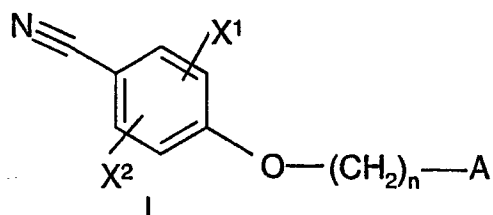
* All percentages are w/v%

92

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of the formula:



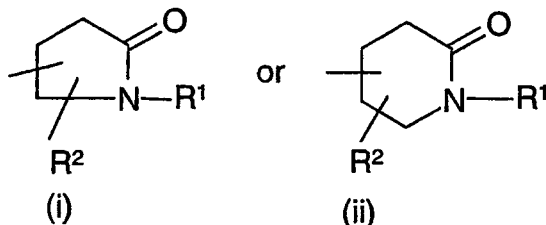
or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

in which;

a) X^1 is represented by halogen, cyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, NO_2 haloalkoxy, or haloalkyl,

b) X^2 is represented by hydrogen, halogen, cyano, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, haloalkoxy, NO_2 or haloalkyl,

c) A is represented by:



d) n is represented by the integer 0 or 1,

e) R^2 is represented by a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, haloalkyl, and haloalkoxy,

f) R^1 is represented by a substituent selected from the group consisting of:

- i) hydrogen,
- ii) (C_1-C_{12}) alkyl, optionally substituted,
- iii) (C_2-C_{12}) alkenyl, optionally substituted,
- iv) (C_2-C_{12}) alkynyl, optionally substituted,
- v) (C_3-C_{10}) cycloalkyl, optionally substituted,
- vi) (C_3-C_{10}) cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl, in which the alkyl and cycloalkyl moieties may each be optionally substituted,
- vii) (C_6-C_{10}) aryl optionally substituted,

-87-

93

- 5
- viii) (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl, in which the alkyl and aryl moieties may each be optionally substituted,
- ix) heteroaryl, optionally substituted,
- x) heteroaryl (C_1-C_{12}) alkyl, in which the heteroaryl and alkyl moieties may each be optionally substituted,
- xi) heterocyclic, optionally substituted,
- xii) heterocyclic (C_1-C_{12}) alkyl, in which the alkyl and heterocyclic moieties may each be substituted,
- 10
- xiii) $-SO_2-(CH_2)_t-Y^1-Y^2-Y^1$
- xiv) $-C(O)-(CH_2)_t-Y^1-Y^2-Y^1$
- xv) $(CH_2)_z-SR^3$,
- xvi) $(CH_2)_z-OR^3$,
- xvii) $(CH_2)_z-NR^4R^5$,
- xviii) $(CH_2)_z-COOR^3$,
- 15
- xix) $(CH_2)_z-CONR^3$,
- xx) $(CH_2)_z-NCOR^3$, and
- xxi) $(CH_2)_zOCOR^3$;
- xxii) $(CH_2)_z-Y^1-Y^2-Y^1$
- 20
- g) z is represented by an integer from 1 to 6,
- h) t is represented by an integer from 0 to 6,
- 25
- i) each Y^1 is absent, or is independently represented by a substituent selected from the group consisting of (C_3-C_{10}) cycloalkyl, (C_6-C_{10}) aryl, heteroaryl, and heterocyclic, any of which may be optionally substituted,
- 30
- j) Y^2 is represented by a substituent selected from the group consisting of:
- a. hydrogen,
- b. (C_1-C_{12}) alkyl, optionally substituted,
- c. (C_2-C_{12}) alkenyl, optionally substituted,
- d. (C_2-C_{12}) alkynyl, optionally substituted,
- e. (C_3-C_{10}) cycloalkyl, optionally substituted,
- 35
- f. (C_3-C_{10}) cycloalkyl (C_1-C_6) alkyl, in which the alkyl and cycloalkyl moieties may each be optionally substituted,
- g. (C_6-C_{10}) ary, optionally substituted,
- h. (C_6-C_{10}) aryl (C_1-C_6) alkyl, in which the alkyl and aryl moieties may each be optionally substituted,

-88-

QA

- 5
- i. heteroaryl, optionally substituted,
 - j. heteroaryl(C₁-C₁₂)alkyl, in which the heteroaryl and alkyl moieties may each be optionally substituted,
 - k. heterocyclic, optionally substituted,
 - l. heterocyclic(C₁-C₁₂)alkyl, in which the alkyl and heterocyclic moieties may each be substituted,
 - m. (CH₂)_z-SR³,
 - n. (CH₂)_z-OR³,
 - o. (CH₂)_z-NR⁴R⁵,
 - 10 p. (CH₂)_z-COOR³,
 - q. (CH₂)_z-CONR³,
 - r. (CH₂)_z-NCOR³, and
 - s. (CH₂)_zOCOR³;

- 15
- k) R³ is represented by a substituent selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₁₂)alkyl which may be optionally substituted, optionally substituted (C₆-C₁₀)aryl, and (C₆-C₁₀)aryl (C₁-C₆)alkyl, in which the alkyl and aryl moieties may each be optionally substituted,

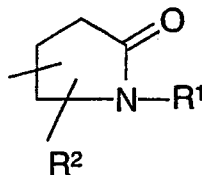
- 20
- l) R⁴ is represented by hydrogen, C₁-C₆ alkyl, or C₆-C₁₀ aryl, and;

- m) R⁵ is represented by hydrogen or C₁-C₆ alkyl, or R⁴ and R⁵ may be combined with the adjacent nitrogen atom to form a heteroaryl or heterocyclic moiety.

- 25
- 2. A compound according to claim 1 in which X² is hydrogen.

- 3. A compound according to claim 1 or 2 in which X¹ is trifluoromethyl.

- 4. A compound according to claim 1, 2, or 3 in which A is



(i)

- 30
- 5. A compound according to claim 4 in which n is 0, the ether linkage is located at the 3-position, R² is bonded to the 4-position of the pyrrolidine ring, and R² is represented by dimethyl.

-89-

95

6. A compound according to claim 4 or 5 in which R¹ is represented by C₁-C₆ lower alkyl.
- 5 7. 4-(1-Propyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile, an individual enantiomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of either.
8. (+)-4-(1-Propyl-4,4-dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-3-yloxy)-2-trifluoromethyl-benzonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 9. Use of a compound according to any one of claims 1-8 as a medicine.
10. Use of a compound according to any one of claims 7 or 8 in the manufacture of a medicament for excess sebum, acne, oily skin, or alopecia.
- 15 11. Use of a compound according to any one of claims 1-8 in the manufacture of a medicament for alleviating a condition selected from the group consisting of hormone dependent cancers, benign hyperplasia of the prostate, acne, hirsutism, excess sebum, alopecia, premenstrual syndrome, lung cancer, precocious puberty, osteoporosis, hypogonadism, age-related decrease in muscle mass, and anemia.
- 20 12. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-8 in admixture with one or more pharmaceutically acceptable excipients.
- 25 13. A topical pharmaceutical formulation comprising a compound according to any one of claims 1-8 in admixture with or more pharmaceutically acceptable excipients suitable for dermal application.
- 30 14. A kit comprising a compound according to any one of claims 1-8, packaged for retail distribution, which advises a consumer how to utilize the compound to alleviate a condition selected from the group consisting of acne, alopecia, and oily skin.

96

MODULADORES DE ANDRÓGENOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una nueva clase de 4-lactama
5 benzonitrilos y a su uso como moduladores del receptor de andrógeno. Otros
aspectos de la invención se refieren al uso de estos compuestos para disminuir
la secreción sebácea y para estimular el crecimiento del cabello.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La alopecia, o calvicie, es un problema habitual que las ciencias médicas
10 aún no han aliviado. Aunque los andrógenos están asociados con la calvicie,
no se conoce el mecanismo fisiológico por el que ocurre la caída del cabello.
Sin embargo, se sabe que el crecimiento del cabello está alterado en individuos
que padecen alopecia.

El cabello no crece continuamente sino que experimenta ciclos de
15 actividad que implican periodos de crecimiento, reposo y caída. El cuero
cabelludo humano típicamente contiene de 100.000 a 350.000 fibras de cabello
o hebras, que experimentan metamorfosis en tres etapas distintas:

- (a) durante la fase de crecimiento (anágeno) el folículo (es decir, la raíz del
cabello) penetra profundamente en la dermis, dividiéndose rápidamente las
20 células del folículo y diferenciándose en el procedimiento de síntesis de
queratina, el componente predominante del cabello. En seres humanos que no
padecen calvicie, esta fase de crecimiento dura de uno a cinco años;
- (b) la fase de transición (catágeno) está marcada por el cese de la mitosis y
dura de dos a tres semanas; y
- 25 (c) la fase de descanso (telógeno) en la que el cabello se retiene en el cuero

cabelludo durante hasta 12 semanas, hasta que es desplazado por el nuevo crecimiento folicular del cuero cabelludo que hay debajo.

En seres humanos, este ciclo de crecimiento no está sincronizado. Un individuo tendrá miles de folículos en cada una de estas tres fases. Sin embargo, la mayoría de los folículos capilares estará en la fase anágeno. En 5 adultos jóvenes sanos, la proporción de anágeno a telógeno puede ser tan alta como 9 a 1. En individuos con alopecia, esta proporción se reduce tanto como a 2:1.

La alopecia androgenética surge de la activación de una sensibilidad 10 heredada a las hormonas androgénicas en circulación. Es el tipo más habitual de alopecia. Afecta tanto a hombres (50%) como a mujeres (30%), fundamentalmente de origen caucasiano. Se experimentan cambios graduales en el ancho y el largo de la hebra capilar con el tiempo y con el aumento de la edad, de manera prematura en algunos casos. El cabello terminal se convierte 15 gradualmente en un cabello velloso incoloro, corto y ralo. Como consecuencia, los hombres entre los 20 y los 30 años, y las mujeres de 30 a 40 y de 40 a 50 años empiezan a observar que su cabello se hace más fino y más corto. En varones, la mayor parte de la caída del cabello ocurre en la coronilla de la cabeza. Las mujeres experimentan una disminución en todo el cuero cabelludo. 20 Como se ha analizado anteriormente, la proporción de anágeno a telógeno se reduce significativamente, dando como resultado un menor crecimiento del cabello.

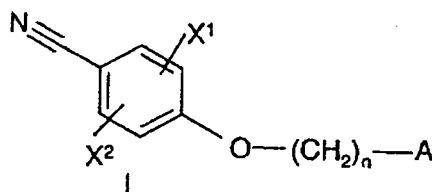
Minoxidil, una sustancia de apertura del canal de potasio, promueve el crecimiento del cabello. Minoxidil está disponible en el mercado en Estados 25 Unidos con la marca comercial, Rogaine®. Aunque el mecanismo exacto de

acción de minoxidil es desconocido, su impacto sobre el ciclo de crecimiento del cabello está bien documentado. Minoxidil promueve el crecimiento del folículo capilar y aumenta el periodo de tiempo que el folículo capilar está en la fase anágeno (es decir, aumenta la proporción de anágeno a telógeno).

- 5 Aunque minoxidil promueve el crecimiento del cabello, la eficacia cosmética de este crecimiento puede variar ampliamente. Por ejemplo, Roenigk informó sobre los resultados de un ensayo clínico que implicaba a 83 varones que usaron una solución tópica de minoxidil al 3% durante un periodo de 19 meses. El crecimiento del cabello ocurrió en un 55% de los sujetos. Sin embargo, solo el 20% de los sujetos consideró que el crecimiento era cosméticamente relevante. (Clin. Res. 33, N° 4, 914A, 1985). Tosti informó sobre el re-crecimiento cosméticamente aceptable en el 18,1% de sus sujetos (Dermatologica, 173, N° 3, 136-138, 1986). Por tanto, existe la necesidad en la técnica de compuestos que tengan la capacidad de producir mayores tasas de crecimiento del cabello cosméticamente aceptables en pacientes con alopecia.

SUMARIO DE LA INVENCION

- De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto una nueva clase de moduladores de andrógenos. Estos compuestos, sus sales, y solvatos de los mismos, pueden representarse mediante la Fórmula I que se muestra a continuación:

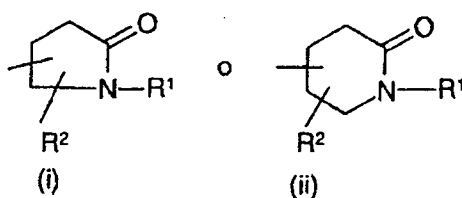


en la que;

a) X^1 está representado por halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NO_2 , haloalcoxi o haloalquilo,

b) X^2 está representado por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NO_2 , haloalcoxi o haloalquilo,

5 c) A está representado por:



d) n está representado por el número entero 0 ó 1,

e) R^2 está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ,
10 haloalquilo y haloalcoxi,

f) R^1 está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por:

i) hidrógeno,

ii) alquilo (C_1-C_{12}), opcionalmente sustituido,

15 iii) alquenilo (C_2-C_{12}), opcionalmente sustituido,

iv) alquinilo (C_2-C_{12}), opcionalmente sustituido,

v) cicloalquilo (C_3-C_{10}), opcionalmente sustituido,

vi) cicloalquil (C_3-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), donde cada uno de los

restos alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos,

20 vii) arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido,

viii) aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), donde cada uno de los restos

alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos,

- ix) heteroarilo, opcionalmente sustituido,
- x) heteroaril-alquilo (C_1-C_{12}), donde cada uno de los restos heteroarilo y alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos,
- xi) heterociclilo, opcionalmente sustituido,
- 5 xii) heterocicilil-alquilo (C_1-C_{12}), donde cada uno de los restos alquilo y heterociclilo pueden estar sustituidos,
- xiii) $-SO_2-(CH_2)_t-Y^1-Y^2-Y^1$,
- xiv) $-C(O)-(CH_2)_t-Y^1-Y^2-Y^1$,
- xv) $-(CH_2)_z-SR^3$,
- 10 xvi) $-(CH_2)_z-OR^3$,
- xvii) $-(CH_2)_z-NR^4R^5$,
- xviii) $-(CH_2)_z-COOR^3$,
- xix) $-(CH_2)_z-CONR^3$,
- xx) $-(CH_2)_z-NCOR^3$,
- 15 xxi) $-(CH_2)_z-OCOR^3$ y;
- xxii) $-(CH_2)_z-Y^1-Y^2-Y^1$
- g) z está representado por un número entero de 1 a 6,
- h) t está representado por un número entero de 0 a 6,
- i) cada Y^1 está ausente, o está representado por un sustituyente
- 20 seleccionado entre el grupo constituido por cicloalquilo (C_3-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo y heterociclilo,
- pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido,
- j) Y^2 está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por:
- 25 a. hidrógeno,

- b. alquilo (C_1-C_{12}), opcionalmente sustituido,
- c. alquenilo (C_2-C_{12}), opcionalmente sustituido,
- d. alquinilo (C_2-C_{12}), opcionalmente sustituido,
- e. cicloalquilo (C_3-C_{10}), opcionalmente sustituido,
- 5 f. cicloalquil (C_3-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), donde cada uno de los
restos alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos,
- g. arilo (C_6-C_{10}), opcionalmente sustituido,
- h. aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), donde cada uno de los restos
alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos,
- 10 i. heteroarilo, opcionalmente sustituido,
- j. heteroaril-alquilo (C_1-C_{12}), donde cada uno de los restos
heteroarilo y alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos,
- k. heterociclilo, opcionalmente sustituido,
- l. heterocicilil-alquilo (C_1-C_{12}), donde cada uno de los restos
15 alquilo y heterociclilo pueden estar sustituidos,
- m. $(CH_2)_z-SR^3$,
- n. $(CH_2)_z-OR^3$,
- o. $(CH_2)_z-NR^4R^5$,
- p. $(CH_2)_z-COOR^3$,
- 20 q. $(CH_2)_z-CONR^3$,
- r. $(CH_2)_z-NCOR^3$, y
- s. $(CH_2)_z-OCOR^3$;

k) R^3 está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}) que puede estar
25 opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido y aril (C_6-C_{10})-

alquilo (C_1-C_6), donde cada uno de los restos alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos,

- l) R^4 está representado por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o arilo C_6-C_{10} ,
- m) R^5 está representado por hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;
- 5 n) o R^4 y R^5 pueden combinarse con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un resto heteroarilo o heterociclilo.

Los compuestos de Fórmula I son moduladores del receptor de andrógenos. Los compuestos tienen afinidad para el receptor de andrógenos y provocarán un efecto biológico uniéndose al receptor. Típicamente, los

10 compuestos actuarán como antagonistas. En las realizaciones seleccionadas, actuarán como agonistas parciales, agonistas totales o agonistas selectivos de tejidos. Como moduladores del receptor de andrógenos, los compuestos pueden usarse para tratar, o aliviar, afecciones asociadas con la activación inapropiada del receptor de andrógenos. Los ejemplos de dichas afecciones

15 para los antagonistas incluyen, aunque sin limitación, acné, secreción sebácea excesiva, alopecia androgénica, cánceres dependientes de hormonas tales como cáncer de próstata, e hirsutismo. Los compuestos que son agonistas parciales, o agonistas totales, pueden usarse para tratar la osteoporosis, hipogonadismo, anemia, o para estimular el aumento de masa muscular,

20 especialmente en enfermedades debilitantes.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos, en una cantidad eficaz para modular la activación del receptor de andrógenos. En otra realización, la invención se refiere a un artículo de fabricación que contiene al menos uno de

25 los compuestos envasado para distribución al por menor, junto con

instrucciones que aconsejan al consumidor sobre cómo usar el compuesto para aliviar una afección asociada con la activación inapropiada del receptor de andrógenos. Una realización más se refiere al uso de un compuesto como agente de diagnóstico para detectar la activación inapropiada del receptor de andrógenos.

En otra realización, los compuestos se usan por vía tópica para inducir y/o estimular el crecimiento del cabello y/o para ralentizar la caída del cabello. Los compuestos también pueden usarse por vía tópica en el tratamiento de exceso de sebo y/o de acné.

En una realización más, los compuestos pueden usarse en ganado tal como vacas, cerdos, pollos, peces, etc. Los compuestos aumentarán la tasa de crecimiento y mejorarán la relación de carne magra a grasa en los animales, y mejorarán la eficacia de la alimentación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los títulos de este documento sólo se utilizan para facilitar su revisión por el lector. No deberían considerarse en ningún caso como limitación de la invención o de las reivindicaciones.

Definiciones y Ejemplos

Como se usa a lo largo de esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados que se definen a continuación, a menos que se indique específicamente otra cosa. El plural y el singular deberían tratarse de forma intercambiable, a menos que haya indicación numérica:

a. "halógeno" se refiere a un átomo de cloro, flúor o bromo.

b. "alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, pentilo, etc.

c. "alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo
5 alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, pentilo, etc. Dicho grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido, donde hasta 6 átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halógeno, haloalquilo, hidroxilo, tiol, ciano, y NR⁶R⁷ donde cada
10 uno de R⁶ y R⁷ está representado independientemente por hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

d. "alquilo C₁-C₁₂, opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, hexilo,
15 octilo, decilo, etc. Dicho grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido, donde hasta 8 átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halógeno, haloalquilo, hidroxilo, tiol, ciano, y NR⁶R⁷, donde cada uno de R⁶ y R⁷ es como se ha definido anteriormente.

20 e. "alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y 1, o más, dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de radicales alqueno incluyen etenilo, propenilo, 1,4-butadienilo, 1-hexenilo, 1,3-octadienilo y similares. Dicho grupo alqueno puede estar opcionalmente
25 sustituido, donde hasta 8 átomos de hidrógeno se reemplazan por un

105

sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halógeno, haloalquilo, hidroxil, tiol, ciano, y NR^6R^7 , donde cada uno de R^6 y R^7 es como se ha definido anteriormente.

f. "alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ opcionalmente sustituido" se refiere a un radical
5 hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene 1, o más, triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, octinilo y similares. Dicho grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido, donde hasta 8 átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado
10 entre el grupo constituido por halógeno, hidroxil, haloalquilo, tiol, ciano y $\text{-NR}^6\text{R}^7$, donde R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

g. "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un halógeno (es decir haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$).
15 Los ejemplos de haloalquilos adecuados incluyen clorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoro-2-cloro-etilo, 5-fluoro-hexilo, 3-difluoro-isopropilo, 3-cloro-isobutilo, etc.

h. "alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$) sustituido con uno o más átomos de halógeno" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal que contiene 1 ó 2 átomos de
20 carbono, es decir, metilo o etilo donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un halógeno (es decir por ejemplo trifluorometilo, diclorometilo, etc.).

i. "alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_2$) sustituido con uno o más átomos de halógeno" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal que contiene 1 ó 2 átomos de
25 carbono, es decir, metoxi o etoxi donde al menos un átomo de hidrógeno se

reemplaza por un halógeno (es decir por ejemplo trifluorometoxi, difluorometoxi, etc.)

j. "alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, pentoxi, etc.

k. "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un halógeno (es decir haloalcoxi C₁-C₆). Los ejemplos de grupos haloalcoxi adecuados incluyen clorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-fluoro-2-cloro-etoxi, 5-fluoro-hexoxi, 3-difluoro-isopropoxi, 3-cloro-isobutoxi, etc.

l. "arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido" significa un hidrocarburo cíclico y aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Dicho resto arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 4 sustituyentes no hidrógeno, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₂) sustituido con uno o más halógenos, alcoxi (C₁-C₂) sustituido con uno o más halógenos, -C(O)-R⁶, -C(O)-O-R⁶, SR⁶, SO₂R⁶ y NR⁶R⁷, donde cada uno de R⁶ y R⁷ está representado independientemente por alquilo C₁-C₆ o hidrógeno. Estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden encontrarse en cualquier posición del anillo, que sea químicamente permisible.

m. "cicloalquilo (C₃-C₁₀)" opcionalmente sustituido se refiere a un radical alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente saturado, donde cada resto cíclico tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los

107

ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y similares. Dicho grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido, donde hasta 4 átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_2) sustituido con uno o más halógenos, alcoxi (C_1-C_2) sustituido con uno o más halógenos, $-C(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^6$, SR^6 , SO_2R^6 y NR^6R^7 , donde R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

n. "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático que tiene uno, o más, heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Más específicamente, se refiere a un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno; 1 átomo de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo de azufre. El anillo de 5 miembros tiene 2 dobles enlaces y el anillo de 6 miembros tiene 3 dobles enlaces. El término heteroarilo también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heteroarilo se condensa con un anillo benceno, anillo heterocíclico, un anillo cicloalquilo u otro anillo heteroarilo. Los ejemplos de dichos sistemas de anillos heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, indolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, purinilo, quinolinilo, benzofurano, tetrazol, isoquinolinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 7-bencimidazolilo, o benzotiazolilo.

o. "heteroarilo, opcionalmente sustituido", se refiere a un resto heteroarilo como se ha definido justo antes, donde hasta 4 átomos de carbono

del resto heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, y donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_2) sustituido con uno o más halógenos, alcoxi (C_1-C_2) sustituido con uno o más
5 halógenos, SO_2R^6 , $C(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^6$, SR^6 y NR^6R^7 , donde R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

p. "heterociclo" o "anillo heterocíclico" se refiere a cualquier anillo de 3 ó 4 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre; o un anillo de 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 miembros que contiene 1, 2
10 ó 3 átomos de nitrógeno; 1 átomo de oxígeno; 1 átomo de azufre; 1 nitrógeno y 1 átomo de azufre; 1 nitrógeno y 1 átomo de oxígeno; 2 átomos de oxígeno en posiciones no adyacentes; 1 oxígeno y 1 átomo de azufre en posiciones no adyacentes; o 2 átomos de azufre en posiciones no adyacentes. El anillo de 5 miembros tiene de 0 a 1 dobles enlaces, los anillos de 6 y 7 miembros tienen
15 de 0 a 2 dobles enlaces, y los anillos de 8, 9 ó 10 miembros pueden tener 0, 1, 2 ó 3 dobles enlaces. El término "heterocíclico" también incluye grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores se condensa con un anillo benceno, un anillo ciclohexano o ciclopentano u otro anillo heterocíclico (por ejemplo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo,
20 tetrahydroquinolilo, benzofurilo, dihydrobenzofurilo o benzotienilo y similares). Los grupos heterocíclicos incluyen: pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, azepano, azocano, morfolinilo, isocromilo, quinolinilo, tetrahydrotriazina, tetrahydropirazol, dihydro-oxazol-4-ilo, dihydro-1H-isoindol, tetrahydro-oxazolilo, tetrahydro-oxazinilo, tiomorfolinilo,

209

tetrahidropirimidinilo, dioxolinilo, octahidrobenzofuranilo, octahidrobencimidazolilo y octahidrobenzotiazolilo.

q. "heterociclilo, opcionalmente sustituido" se refiere a un resto heterocíclico como se ha definido justo antes, donde hasta 4 átomos de carbono del resto heterociclilo pueden estar sustituidos con un sustituyente, donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_2) sustituido con uno o más halógenos, alcoxi (C_1-C_2) sustituido con uno o más halógenos, $-C(O)-R^6$, $-C(O)-O-R^6$, SR^6 , SO_2R^6 y NR^6R^7 , donde R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente. Cualquier átomo de nitrógeno dentro de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6), si dicha sustitución es químicamente permisible.

r. "andrógeno" se refiere a testosterona y sus precursores y metabolitos, y andrógenos 5-alfa reducidos, incluyendo aunque sin limitación dihidrotestosterona. El término andrógeno se refiere a andrógenos de los testículos, glándula adrenal, y ovarios, así como todas las formas naturales, sintéticas y sustituidas o modificadas de andrógenos.

s. "farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para uso en mamíferos.

t. "sales" pretende indicar sales farmacéuticamente aceptables y sales adecuadas para el uso en procedimientos industriales, tales como preparación del compuesto.

u. "sales farmacéuticamente aceptables" pretende indicar "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" o "sales de adición de bases

farmacéuticamente aceptables" dependiendo de la estructura real del compuesto.

v. "sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" pretende aplicarse a cualquier sal de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos, no tóxicos, de los compuestos básicos representados por la Fórmula I o cualquiera de sus intermedios. Los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y sales metálicas ácidas tales como monohidrogeno ortofosfato sódico e hidrogenosulfato potásico. Los ácidos orgánicos ilustrativos, que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono-, di- y tricarboxílicos. Los ejemplos de dichos ácidos son ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, *p*-toluenosulfónico y ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Dichas sales pueden existir en forma hidratada o sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición de ácidos de estos compuestos son solubles en agua y en diversos disolventes orgánicos hidrófilos, y que en comparación con sus formas de base libre, en general demuestran puntos de fusión superiores.

w. "sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables" pretende aplicarse a cualquier sal de adición de bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas de los compuestos representados por la Fórmula I, o cualquiera de sus intermedios. Las bases ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como hidróxidos de sodio, potasio, calcio, magnesio o bario; amoníaco, y aminas

orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina y picolina.

x. "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo*, produciendo el compuesto precursor de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Se proporciona un análisis minucioso en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de la A. C. S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en este documento como referencia,

10 y. "compuesto de Fórmula I", "compuestos de la invención" y "compuestos" se usan de forma intercambiable a lo largo de la solicitud y deberían tratarse como sinónimos.

z. "paciente" se refiere a animales de sangre caliente tales como, por ejemplo, cobayas, ratones, ratas, jerbos, gatos, conejos, perros, monos, 15 chimpancés, macacos cola de muñón y seres humanos.

aa. "tratar" se refiere a la capacidad de los compuestos para mitigar, aliviar o ralentizar la progresión de la enfermedad del paciente (o afección) o cualquier daño en tejido asociado con la enfermedad.

bb. "ganado" se refiere a animales adecuados para el consumo de 20 carne por los seres humanos. Los ejemplos incluyen cerdos, vacas, pollos, peces, pavos, conejos, etc.

cc. "isómero" significa "estereoisómero" e "isómero geométrico" como se define posteriormente.

dd. "estereoisómero" significa compuestos que poseen uno o más 25 centros quirales y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los

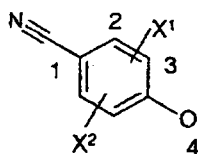
estereoisómeros incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas así como racematos y mezclas de los mismos.

ee. "isómero geométrico" significa compuestos que pueden existir en formas cis, trans, anti, entgegen (E) y zusammen (Z) así como mezclas de las mismas.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de isómeros geométricos. Los compuestos de fórmula (I) pueden poseer uno o más centros asimétricos, existiendo de esta manera en forma de dos, o más, formas estereoisoméricas. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos. Los enantiómeros individuales pueden obtenerse por separación quiral o usando el enantiómero pertinente en la síntesis.

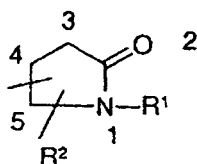
Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente invención. Los compuestos también pueden existir en uno o más estados cristalinos, es decir, polimorfos, o pueden existir en forma de sólidos amorfos. Todas estas formas se abarcan en las reivindicaciones.

Todos los compuestos de Fórmula I contienen un resto benzonitrilo. Para ejemplificar mejor la invención, el sistema de numeración para este anillo y su patrón de sustitución se muestra a continuación:



La posición 1 de este benzonitrilo está sustituida con un resto ciano como se ha representado anteriormente. La posición 4 está sustituida con un átomo de oxígeno formando un resto éter. El benzonitrilo estará sustituido adicionalmente, como se representa por X^1 , en cualquiera de las posiciones 2, 3, 5 ó 6 con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo (C_1-C_6), un grupo alcoxi (C_1-C_6), un nitro, un resto haloalcoxi o un resto haloalquilo. Típicamente, será un resto halógeno o haloalquilo localizado en la posición 2 ó 6. Más típicamente, será trifluorometilo localizado en la posición 2 ó 6 del benzonitrilo. El benzonitrilo puede estar opcionalmente sustituido además, como se indica por X^2 , con un tercer sustituyente, seleccionado entre el grupo constituido por halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), un nitro, haloalcoxi y haloalquilo que puede encontrarse en cualquier posición restante del benzonitrilo.

Todos los compuestos de Fórmula I contienen un resto lactama. Para ejemplificar mejor la invención, el sistema de numeración para estos anillos se muestra a continuación. En una realización, la lactama es una 2-oxopirrolidina, (es decir, en lo sucesivo "anillo (i)")

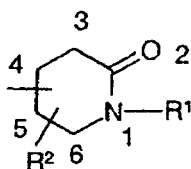


En la posición 1 de la lactama se encuentra un átomo de nitrógeno. Opcionalmente, puede estar sustituido con una de las entidades indicadas anteriormente para R^1 . La posición 2 siempre estará sustituida con la función oxo representada anteriormente. La lactama puede unirse al engarce éter (si n es 0) o al resto metileno (si n es 1) en cualquiera de las posiciones 3, 4 ó 5.

17A

- Típicamente, la lactama se conectará con el engarce éter mediante la posición 3. La lactama puede estar sustituida además en las posiciones restantes como se ha indicado para el resto R^2 . Cualquiera de las posiciones 3, 4 ó 5 puede estar mono-sustituida o di-sustituida (si es químicamente permisible).
- 5 Típicamente, la posición 4 estará di-sustituida con un resto alquilo inferior (es decir, alquilo C_1-C_6). Más típicamente, la posición 4 estará di-sustituida con dos funciones metilo.

En una segunda realización, el resto lactama es una 2-oxo-piperidina que se muestra a continuación (es decir, anillo ii):



10

- En la posición 1 del anillo de lactama se encuentra un átomo de nitrógeno. Puede estar opcionalmente sustituido con una de las entidades indicadas anteriormente para R^1 . La posición 2 siempre estará sustituida con la función oxo representada anteriormente. La lactama puede enlazarse con el
- 15 engarce éter (si n es 0) o con el resto metileno (si n es 1) en cualquiera de las posiciones 3, 4, 5 ó 6. Típicamente, la lactama se conectará con el engarce éter mediante la posición 3. La lactama puede estar sustituida además en las posiciones restantes como se ha indicado para el resto R^2 . Cualquiera de las posiciones 3, 4, 5 ó 6 puede estar mono-sustituida o di-sustituida (si es
- 20 químicamente permisible).

Las realizaciones más específicas de la invención incluyen compuestos de Fórmula I en la que:

- i) X^1 es cloro o trifluorometilo y se encuentra en la posición 2 del anillo fenilo, y X^2 es hidrógeno;
- ii) X^1 es cloro o trifluorometilo y se encuentra en la posición 2 del anillo fenilo, X^2 es hidrógeno, y n es 0;
- 5 iii) X^1 es trifluorometilo y se encuentra en la posición 2 del anillo fenilo, X^2 es hidrógeno, y n es 0;
- iv) X^1 es trifluorometilo y se encuentra en la posición 2 del anillo fenilo,
 X^2 es hidrógeno, n es 0, y A está representado por el anillo (i);
- 10 v) X^1 es trifluorometilo y se encuentra en la posición 2 del anillo fenilo, X^2 es hidrógeno, n es 0, y A está representado por el anillo (i) donde R^2 representa una di-sustitución en la posición 4 del anillo pirrolidina;
- vi) X^1 es trifluorometilo y se encuentra en la posición 2 del anillo fenilo, X^2 es hidrógeno, n es 0 donde el átomo de oxígeno se une a la posición
- 15 3 de la lactama, y A está representado por el anillo (i) donde R^2 representa una di-sustitución en la posición 4 del anillo pirrolidina;
- vii) X^1 es trifluorometilo y se encuentra en la posición 2 del anillo fenilo, X^2 es hidrógeno, n es 0 donde el átomo de oxígeno se une a la posición
- 20 3 de la lactama, y A está representado por el anillo (i) donde R^2 representa alquilo C_1-C_6 , típicamente dimetilo, localizado en la posición 4 del anillo pirrolidina;
- viii) X^1 es trifluorometilo y se encuentra en la posición 2 del anillo fenilo, X^2 es hidrógeno, n es 0 donde el átomo de oxígeno se une a la posición
- 3 de la lactama, y A está representado por el anillo (i) donde R^2 representa

dimetilo localizado en la posición 4 del anillo pirrolidina y R^1 está representado por alquilo C_1-C_6 ;

ix) X^1 es trifluorometilo y se encuentra en la posición 2 del anillo fenilo, X^2 es hidrógeno, n es 0 donde el átomo de oxígeno se une a la posición 3 de la lactama, y A está representado por el anillo (i) donde R^2 representa dimetilo localizado en la posición 4 del anillo pirrolidina y R^1 está representado por bencilo opcionalmente sustituido;

x) X^1 es trifluorometilo y se encuentra en la posición 2 del anillo fenilo, X^2 es hidrógeno, n es 0 donde el átomo de oxígeno se une a la posición 3 de la lactama, y A está representado por el anillo (i) donde R^2 representa dimetilo localizado en la posición 4 del anillo pirrolidina y R^1 está representado por SO_2 -alquilo C_1-C_6 , y;

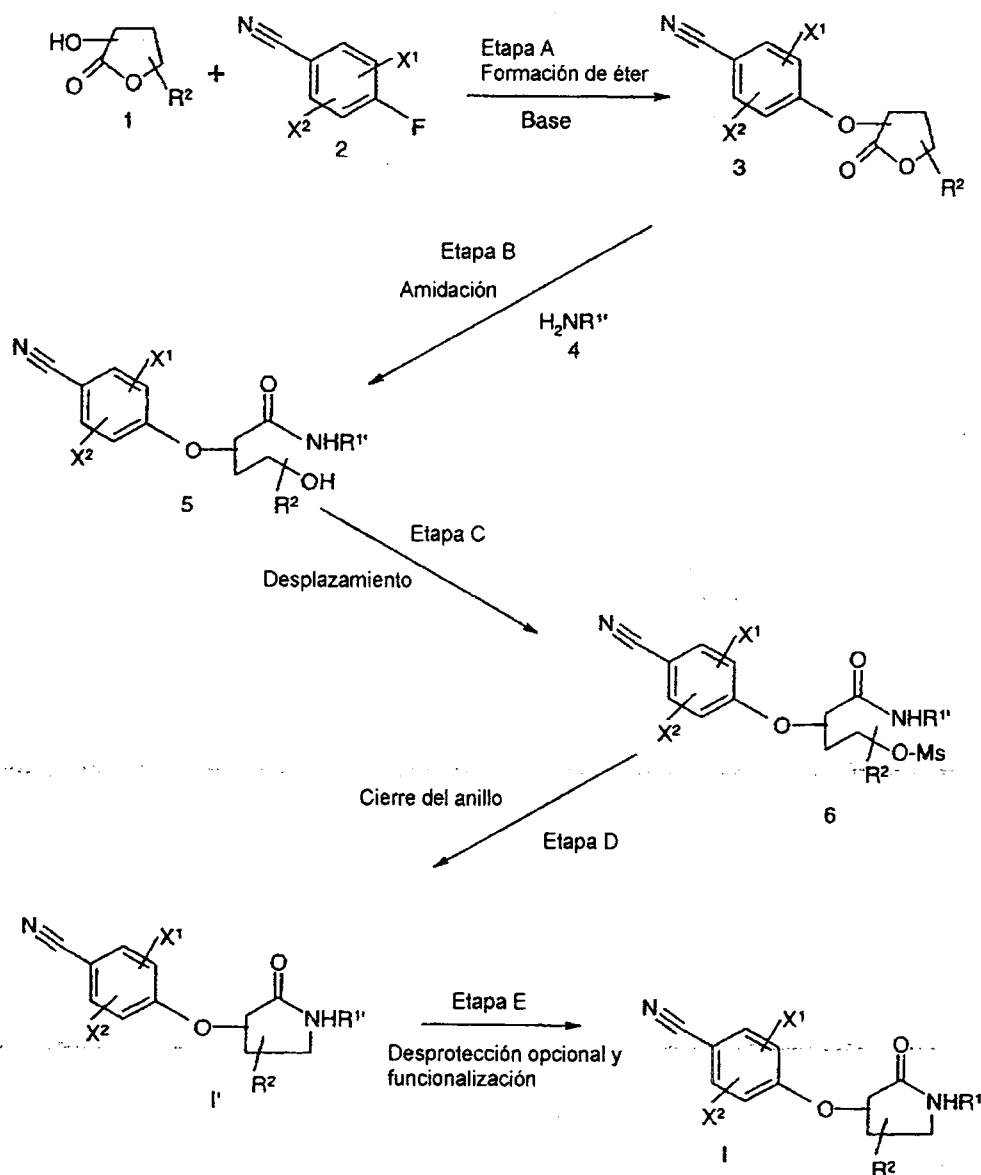
xi) X^1 es trifluorometilo y se encuentra en la posición 2 del anillo fenilo, X^2 es hidrógeno, n es 0 donde el átomo de oxígeno se une a la posición 3 de la lactama, y A está representado por el anillo (i) donde R^2 representa dimetilo localizado en la posición 4 del anillo pirrolidina y R^1 está representado por SO_2 -fenilo, donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido.

Síntesis

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse usando procedimientos conocidos en la técnica para la preparación de éteres. La atención del lector se dirige a la Solicitud de Patente Europea N° 58932, publicada el 1 de septiembre 1, 1982, para una descripción generalizada de la preparación de ariléteres.

El Esquema I que se muestra a continuación proporciona una vista general de una de dichas técnicas para preparar compuestos en los que A está representado por el anillo (i), es decir una 2-oxopirrolidinona.

ESQUEMA I



5

Como se ha representado anteriormente, uno de los materiales de partida para la Etapa A es un alcohol que se representa por la estructura 1. R^2

debería representarse mediante el/los mismo(s) sustituyente(s) que se desean en el producto final. Dichas lactonas se conocen en la técnica. Muchas pueden adquirirse de fuentes comerciales conocidas. Como alternativa, pueden prepararse como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con
5 N° de serie 60/605.896 presentada el 31 de agosto de 2004.

El otro material de partida para la Etapa A es un 4-fluoro-benzonitrilo que se representa por la estructura 2. Cada uno de X^1 y X^2 debería representarse con el mismo sustituyente que se desea en el producto final. Estos benzonitrilos se conocen en la técnica y pueden sintetizarse como se describe
10 en la Solicitud de Patente Japonesa N° 01097937.

En la Etapa A, la lactona de estructura 3 se produce mediante una sustitución nucleófila que se conoce en la técnica. El alcohol de estructura 1 se pone en contacto con un ligero exceso de una base, tal como hidruro sódico, *t*-butóxido potásico, etc., para producir un ión alcóxido. La reacción se realiza en
15 un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, en una atmósfera inerte (típicamente nitrógeno) a una temperatura de aproximadamente 0°C. El alcohol se agita con la base durante un periodo de tiempo que varía de 5 a 60 minutos.

Después, al medio de reacción se le añade un equivalente del 4-fluoro-benzonitrilo de estructura 2 y los reactivos se agitan durante un periodo de
20 tiempo suficiente para permitir que el ión alcóxido desplace al flúor del benzonitrilo. Esto se realiza típicamente durante 30 minutos a 24 horas. Típicamente, la reacción se deja calentar a temperatura ambiente.

La lactona resultante representada por la estructura 3 puede recuperarse por extracción, evaporación u otras técnicas conocidas en la
25 técnica. Opcionalmente, puede purificarse por cromatografía, recristalización,

destilación u otras técnicas conocidas en la técnica antes de llevar a cabo la amidación representada en la Etapa B.

Como alternativa, la eterificación puede realizarse usando una base débil tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico, fosfato sódico, fosfonato potásico, fosfonato sódico, bicarbonato sódico, etc. Las reacciones con bases débiles se realizan típicamente en condiciones hidras (es decir, una mezcla de agua y un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, etc.). El 4-fluoro-benzonitrilo de estructura 2 y el alcohol de estructura 1 se ponen en contacto en presencia de la base a una temperatura que varía de temperatura ambiente a reflujo.

En la Etapa B, la lactona de estructura 3 se pone en contacto con una amina que se representa por la estructura 4, escindiendo el anillo lactona, dando como resultado la generación de una amida que se representa por la estructura 5. En la amina, R^1 puede representarse con el mismo sustituyente que se desea en el producto final. Como alternativa, puede representarse con un grupo protector tal como 2,4-dimetoxi-bencilo, etc. Un especialista en la técnica puede determinar fácilmente si en último caso es más eficaz incorporar el resto R^1 deseado en la molécula en la Etapa B o en la Etapa E opcional.

La amidación de la Etapa B se realiza usando técnicas conocidas en la técnica. Un exceso de la amina de estructura 4 se pone en contacto con la lactona de estructura 3 a temperatura ambiente en un disolvente tal como tetrahidrofurano, metanol, etc. Los reactivos se agitan en una atmósfera de

nitrógeno hasta que se completa la reacción (es decir, de 1 hora a una semana).

La amida resultante de estructura 5 puede recuperarse por extracción, evaporación u otras técnicas conocidas en la técnica. Opcionalmente, puede
5 purificarse por cromatografía, recristalización, destilación u otras técnicas conocidas en la técnica, antes de llevar a cabo la reacción de desplazamiento representada en la Etapa C.

En la Etapa C, el átomo de hidrógeno de la función hidroxilo se desplaza con un grupo saliente, tal como un anión mesilato. Dichas reacciones de
10 desplazamiento se conocen bien. Por ejemplo, un exceso de cloruro de metanosulfonilo se pone en contacto con la amida producida en la Etapa C, a temperaturas reducidas (0°C) en presencia de una base, tal como piridina. Los reactivos se agitan típicamente a temperaturas reducidas para permitir que se complete la reacción, generando el mesilato de estructura 6. El mesilato
15 resultante puede recuperarse por extracción, evaporación u otras técnicas conocidas en la técnica. Opcionalmente, puede purificarse por cromatografía, recristalización, destilación u otras técnicas conocidas en la técnica anterior.

En la Etapa D, la amida O-mesilada de estructura 6 se somete a una reacción de cierre del anillo produciendo por tanto la lactama de estructura I'. El
20 cierre del anillo puede realizarse como se conoce en la técnica. La amida O-mesilada de estructura 6 se pone en contacto con un exceso de una base fuerte, tal como hidruro sódico, en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. Los reactivos se agitan típicamente a temperatura ambiente para permitir que se complete la reacción. La lactama resultante puede
25 recuperarse por extracción, evaporación u otras técnicas conocidas en la

12

técnica. Opcionalmente, puede purificarse por cromatografía, recristalización, destilación u otras técnicas conocidas en la técnica anterior.

Como alternativa, el cierre del anillo puede realizarse usando una base débil tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico, fosfato sódico, fosfonato potásico, fosfonato sódico, bicarbonato sódico, etc. Las reacciones con bases débiles se realizan típicamente en condiciones hidras (es decir, una mezcla de agua y un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, etc.). La amida O-mesilada de estructura 6 se pone en contacto con la base a una temperatura que varía de temperatura ambiente a reflujo.

Dependiendo del sustituyente que represente R^1 en el producto final, puede ser necesario realizar la reacción de desprotección/funcionalización representada en la Etapa E. Esta reacción pondrá el grupo funcional deseado en el átomo de nitrógeno de la lactama (es decir R^1). Un especialista en la técnica puede determinar fácilmente si es mejor introducir el sustituyente R^1 deseado en la molécula durante la Etapa B o durante la Etapa E.

La reacción de desprotección variará dependiendo de la identidad del grupo protector. Por ejemplo, si se utiliza un grupo protector de tipo bencilo, éste puede retirarse poniéndolo en contacto con ácido trifluoroacético y trietilsilano con calor. Pueden usarse otros grupos protectores. La atención del lector se dirige a T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Nueva York, 1991 para una discusión adicional sobre los grupos protectores potenciales y su retirada.

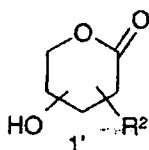
El grupo R^1 deseado puede ponerse en el átomo de nitrógeno de la lactama usando técnicas sintéticas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, si R^1 es una sulfonamida, típicamente se añadirá en la Etapa E. Esta sulfonamidación puede realizarse como se conoce en la técnica. Por ejemplo, la lactama desprotegida de estructura I' se pone en contacto con un exceso de una base fuerte tal como hidruro sódico a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añade un exceso del cloruro de sulfonilo apropiado y se agita hasta que se completa. El compuesto de fórmula I deseado puede recuperarse después por evaporación, extracción, etc. como se conoce en la técnica. Opcionalmente, puede purificarse por cromatografía, recristalización, destilación u otras técnicas conocidas en la técnica anterior. Como alternativa, pueden usarse bases tales como *bis*(trimetilsilil)amiduro de litio, que también se denomina hexametil disilil amiduro de litio ("LiHMDS").

De igual forma, puede añadirse un engarce acilo en la etapa E. Esta amidación puede realizarse como se conoce en la técnica. Por ejemplo, la lactama desprotegida de estructura I' se pone en contacto con un exceso de una base fuerte tal como hidruro sódico a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añade un exceso del cloruro de ácido apropiado y se agita hasta que se completa. El compuesto deseado de fórmula I puede recuperarse después por evaporación, extracción, etc. como se conoce en la técnica. Opcionalmente, puede purificarse por cromatografía, recristalización, destilación u otras técnicas conocidas en la técnica anterior.

También pueden añadirse un engarce alquilo en la Etapa E. Este engarce alquilo puede ser un grupo alquilo, un grupo arilalquilo, un grupo heterociclicalquilo, un grupo heteroarilalquilo, un grupo cicloalquilalquilo, etc. La

lactama desprotegida de estructura 1' se pone en contacto con un exceso de una base fuerte, tal como hidruro sódico, a temperatura ambiente. Después, a la mezcla de reacción se le añade un exceso del haloalquilo apropiado y se agita hasta que se completa. El compuesto deseado de fórmula I puede recuperarse después por evaporación, extracción, etc. como se conoce en la técnica. Opcionalmente, puede purificarse por cromatografía, recristalización, destilación u otras técnicas conocidas en la técnica anterior. Como alternativa, los restos R^1 pueden ponerse sobre el nitrógeno de la lactama, usando procedimientos sintéticos análogos a los descritos anteriormente y conocidos en la técnica.

El esquema de reacción descrito anteriormente se aplica igualmente a aquellos compuestos en los que A está representado por el anillo (ii), es decir, una 2-oxo-piperidina. La única modificación requerida afecta a uno de los materiales de partida utilizados en la Etapa A. Un 2-oxo-pirano que se representa a continuación por la estructura 1' se sustituye en lugar del 2-oxo-furano representado anteriormente como estructura 1. Después de esta sustitución, las Etapas B-E pueden realizarse de la misma manera que se ha descrito anteriormente.



Como deberían apreciar los especialistas en la técnica, algunos de los procedimientos útiles para la preparación de dichos compuestos, como se ha analizado anteriormente, pueden requerir protección de una funcionalidad particular, por ejemplo, para prevenir la interferencia por dicha funcionalidad en

reacciones en sitios diferentes dentro de la molécula o para conservar la integridad de dicha funcionalidad. La necesidad de, y tipo de, dicha protección se determina fácilmente por un especialista en la técnica, y variará dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza de la funcionalidad y de las
5 condiciones del procedimiento de preparación elegido. Véase, por ejemplo, T. W. Greene, anterior.

Algunos de los compuestos de esta invención son ácidos y forman sales con cationes farmacéuticamente aceptables. Algunos de los compuestos de esta invención son básicos y forman sales con aniones farmacéuticamente
10 aceptables. Todas estas sales están dentro del alcance de la invención y pueden prepararse mediante procedimientos convencionales tales como combinación de las entidades ácidas y básicas, normalmente en una relación estequiométrica, en medio acuoso, no acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un
15 no disolvente seguido por filtración, por evaporación del disolvente, o, en el caso de soluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado. Los compuestos se obtienen en forma cristalina de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, tales como disolución en disolvente(s) apropiado(s) tal(es) como etanol, hexanos o mezclas de agua/etanol.

20 Usos médicos y cosméticos

Los compuestos de Fórmula I son moduladores del receptor de andrógenos. Pueden usarse para aliviar afecciones asociadas con la activación inapropiada del receptor de andrógenos. Los compuestos que actúan como antagonistas de andrógenos pueden usarse para tratar, o aliviar, cánceres
25 dependientes de hormonas tales como carcinomas de próstata, hiperplasia

benigna de la próstata, acné, hirsutismo, exceso de sebo, alopecia, hipertrichosis, pubertad precoz, prostamegalia, virilización y síndrome de ovario poliquístico. Los compuestos que actúan como agonistas parciales o agonistas totales pueden usarse para tratar, o aliviar, el hipogonadismo en varones, 5 disfunción sexual masculina (impotencia, esterilidad dispenmatogénica masculina), diferenciación sexual anormal (hermafroditismo masculino), pubertad retrasada en varones, infertilidad masculina, anemia aplásica, anemia hemolítica, anemia de células falciformes, púrpura trombocitopénica idiopática, mielofibrosis, anemia renal, enfermedades de desgaste (enfermedad post- 10 operatoria, tumor maligno, traumatismo y renal crónica, quemaduras o inducido por SIDA), abatimiento del dolor en carcinoma terminal de genitales femeninos, cáncer de mama inoperable, mastopatía, endometriosis, disfunción sexual femenina, osteoporosis, curado de heridas y reparación de tejido muscular.

Para presentar las propiedades terapéuticas descritas anteriormente, es 15 necesario administrar los compuestos en una cantidad suficiente para modular la activación del receptor de andrógenos. Esta cantidad puede variar dependiendo de la enfermedad/afección particular que se está tratando, la gravedad de la enfermedad/afección del paciente, el paciente, el compuesto particular que se está administrando, la vía de administración y la presencia de 20 otros estados de enfermedad subyacentes en el paciente, etc. Cuando se administran sistémicamente, los compuestos típicamente presentan su efecto en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día para cualquiera de las enfermedades o afecciones listadas anteriormente. La administración diaria repetida puede ser 25 deseable y variará de acuerdo con las condiciones indicadas anteriormente.

126

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante diversas vías. Pueden administrarse por vía oral. Los compuestos pueden administrarse también por vía parenteral (es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o intratecal), rectal, o tópica.

- 5 En una realización típica los compuestos se administran por vía tópica. La administración tópica es especialmente apropiada para hirsutismo, alopecia, acné y exceso de sebo. La dosis variará, aunque como guía general, el compuesto estará presente en un vehículo dermatológicamente aceptable en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a 50% p/p, y más típicamente de
- 10 aproximadamente el 0,1 al 10% p/p. La preparación dermatológica se aplicará al área afectada de 1 a 4 veces al día. "Dermatológicamente aceptable" se refiere a un vehículo que pueda aplicarse a la piel o al cabello y que permitirá que el fármaco se difunda al sitio de acción. Más específicamente se refiere al sitio en el que se desea la inhibición de la activación de un receptor de
- 15 andrógenos.

- En una realización adicional, los compuestos se usan por vía tópica para aliviar la alopecia, especialmente alopecia androgénica. Los andrógenos tienen un gran efecto tanto sobre el crecimiento del cabello como en la caída del cabello. En la mayor parte de sitios del cuerpo, tales como la barba y la piel
- 20 púbica, los andrógenos estimulan el crecimiento del cabello prolongando la fase de crecimiento del ciclo capilar (anágeno) y aumentando el tamaño folicular. El crecimiento del cabello en el cuero cabelludo no necesita andrógenos, aunque paradójicamente, los andrógenos son necesarios para la calvicie en el cuero cabelludo en individuos predispuestos genéticamente
- 25 (alopecia androgénica) en la que hay una disminución progresiva en la

duración de la fase anágeno y en el tamaño del folículo capilar. La alopecia androgénica es habitual también en mujeres donde normalmente se presenta como una caída de cabello difusa en lugar de mostrar el patrón observado en hombres.

- 5 Aunque los compuestos se usarán más típicamente para aliviar la alopecia androgénica, la invención no se limita a esta afección específica. Los compuestos pueden usarse para aliviar cualquier tipo de alopecia. Los ejemplos de alopecia no androgénica incluyen alopecia areata, alopecia debida a radioterapia o quimioterapia, alopecia cicatricial, alopecia relacionada con
- 10 estrés, etc. Como se usa en esta solicitud, "alopecia" se refiere a la caída del cabello parcial o completa en el cuero cabelludo.

- Por lo tanto, los compuestos pueden aplicarse por vía tópica al cuero cabelludo y al cabello para prevenir o aliviar la calvicie. Además, el compuesto puede aplicarse por vía tópica para inducir o promover el crecimiento del
- 15 cabello en el cuero cabelludo.

- En una realización adicional de la invención, un compuesto de Formula I se aplica por vía tópica para prevenir el crecimiento del cabello en áreas en las que no se desea el crecimiento del cabello. Uno de estos usos será para aliviar el hirsutismo. El hirsutismo es un crecimiento excesivo del cabello en áreas que
- 20 típicamente no tienen cabello (por ejemplo el rostro de una mujer). Dicho crecimiento inapropiado del cabello ocurre más habitualmente en mujeres y frecuentemente se observa durante la menopausia. La administración tópica de los compuestos aliviará este estado conduciendo a una reducción o eliminación de este crecimiento del cabello inapropiado o indeseado.

Los compuestos pueden usarse también por vía tópica para disminuir la producción de sebo. El sebo está compuesto por triglicéridos, ésteres de cera, ácidos grasos, ésteres de esteroles y escualeno. El sebo se produce en células acinares de las glándulas sebáceas y se acumula a medida que estas células
5 maduran. En la maduración, las células acinares se lisan, liberando el sebo al conducto luminal de manera que se deposita sobre la superficie de la piel.

En algunos individuos, una cantidad excesiva de sebo se secreta sobre la piel. Esto puede tener numerosas consecuencias negativas. Puede empeorar el acné ya que el sebo es la fuente alimentaria principal de
10 *Propionibacterium acnes*, el agente causante del acné. Provoca que la piel tenga una apariencia grasa, típicamente considerada cosméticamente no atractiva.

La formación de sebo está regulada por factores de crecimiento y diversas hormonas incluyendo andrógenos. El mecanismo celular y molecular
15 por el que los andrógenos ejercen su influencia sobre las glándulas sebáceas no se ha aclarado completamente. Sin embargo, la experiencia clínica documenta el impacto que los andrógenos tienen sobre la producción de sebo. La producción de sebo se aumenta significativamente durante la pubertad, cuando los niveles de andrógeno son los mayores posibles. Antiandrógenos,
20 tales como finasteride, se ha demostrado que disminuyen la secreción de andrógenos. Para información adicional sobre la producción de sebo y el papel de los andrógenos en el metabolismo de la piel, véase Moshell et al, Progress in Dermatology, vol 37, N° 4, Diciembre. 2003.

Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I inhiben la secreción de sebo y
25 de esta manera reducen la cantidad de sebo sobre la superficie de la piel. Los

129

compuestos pueden usarse para tratar diversas enfermedades dérmicas tales como acné o dermatitis seborreica.

Además de tratar enfermedades relacionadas con el exceso de producción sebácea, los compuestos pueden usarse también para conseguir un efecto cosmético. Algunos consumidores creen que están aquejados de glándulas sebáceas sobreactivas. Sienten que su piel es aceitosa y por lo tanto poco atractiva. Estos individuos pueden utilizar los compuestos de Fórmula I para disminuir la cantidad de sebo sobre su piel. La disminución de la secreción de sebo aliviará la piel oleosa en individuos que padecen dichas condiciones.

Los compuestos pueden usarse también para tratar hiperplasia sebácea. La hiperplasia sebácea es el término usado para las glándulas sebáceas hipertrofiadas observadas sobre la piel de personas de mediana edad y ancianos. Más típicamente ocurre en la frente o mejillas. Aunque estas glándulas hipertrofiadas no son dañinas, muchos individuos sienten que son cosméticamente poco atractivas. Se ha observado que isotretinoína, que reduce la secreción sebácea, reduce el tamaño de estas glándulas hipertrofiadas. Por lo tanto, reduciendo la secreción de sebo, estos compuestos aliviarán también la hiperplasia sebácea.

En una realización adicional, aquellos compuestos que actúan como agonistas parciales o agonistas totales pueden usarse para tratar o aliviar la osteoporosis. La osteoporosis se caracteriza por la pérdida de hueso, resultante de un desequilibrio entre la resorción ósea (destrucción) y la formación ósea, que comienza en la cuarta década y continúa durante el resto de la vida a una velocidad de aproximadamente un 1-4% por año (Eastell, Treatment of postmenopausal osteoporosis, New Eng. J. Med. 338: 736, 1998).

En Estados Unidos, actualmente hay aproximadamente 20 millones de personas con fracturas detectables de las vértebras debidas a osteoporosis. Además, aproximadamente 250.000 fracturas de cadera al año se deben a osteoporosis, relacionada con un 12%-20% de tasa de mortalidad en los primeros dos años, mientras que un 30% de los pacientes necesitan asistencia a domicilio después de la fractura y muchos nunca pueden dejar de estar encamados. En mujeres post-menopáusicas, la deficiencia de estrógenos conduce al aumento de la resorción ósea dando como resultado la pérdida ósea en las vértebras de aproximadamente un 5% por año, inmediatamente después de la menopausia. Por lo tanto, el tratamiento/prevención de primera línea de esta afección es la inhibición de la resorción ósea por bisfosfonatos, estrógenos, moduladores del receptor de estrógeno selectivos (SERM) y calcitonina. Sin embargo, los inhibidores de la resorción ósea no son suficientes para restaurar la masa ósea para pacientes que ya han perdido una cantidad significativa de hueso. El aumento en BMD espinal obtenido por tratamiento con bisfosfonato puede alcanzar el 11% después de 7 años de tratamiento con alendronato. Además, como la tasa de renovación de hueso difiere de un sitio a otro; es mayor en el hueso trabecular de vertebrados que en el córtex de huesos largos, los inhibidores de resorción ósea son menos eficaces en el aumento de BMD de cadera y en la prevención de fractura de cadera. Por lo tanto, los agentes osteoanabólicos, que aumentan la formación ósea cortical/periosteal y la masa ósea de huesos largos, trabajarán sobre una necesidad no satisfecha en el tratamiento de osteoporosis especialmente para pacientes con alto riesgo de fracturas de cadera.

131

Numerosos estudios demuestran que los andrógenos son osteoanabólicos en hombres y mujeres. Los esteroides anabólicos, tales como decanoato de nandrolona o estanozolol, se ha demostrado que aumentan la masa ósea en mujeres post-menopáusicas. Los efectos beneficiosos de andrógenos sobre el hueso en osteoporosis post-menopáusica están bien documentados en estudios recientes que usan administración combinada de testosterona y estrógeno (Hofbauer, et al., Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies, Eur. J. Endocrinol. 140, 271-286, 1999). Por lo tanto los compuestos de Fórmula I que presentan actividad agonista o agonista parcial pueden usarse para tratar o aliviar la osteoporosis incluyendo osteoporosis primaria tal como osteoporosis senil, post-menopáusica y juvenil, así como osteoporosis secundaria tal como osteoporosis debida a hipertiroidismo o síndrome de Cushing (debido a tratamiento con corticosteroides), acromegalia, hipogonadismo, disosteogénesis e hipofosfatasemia. Otras indicaciones relacionadas con hueso que pueden corregirse con el tratamiento con agonistas de andrógenos incluyen fractura osteoporótica, pérdida de hueso idiopática en niños, pérdida ósea alveolar, pérdida ósea mandibular, fractura de huesos, osteotomía, periodontitis o crecimiento prostético hacia el interior.

Los compuestos que actúan como agonistas o agonistas parciales pueden usarse también para estimular la masa muscular en pacientes que padecen enfermedades de desgaste tales como SIDA, caquexia por cáncer, quemaduras, enfermedad renal, etc. Los pacientes que padecen traumatismo, úlcera de decúbito, edad, etc. pueden beneficiarse también de los efectos anabólicos de los andrógenos.

Co-Administración

En otra realización de la invención, los compuestos de Fórmula I pueden co-administrarse con otros compuestos para potenciar adicionalmente su actividad, o para minimizar los efectos secundarios potenciales. Por ejemplo, se sabe que las sustancias que abren el canal de potasio, tales como minoxidil, estimulan el crecimiento del cabello e inducen la fase anágeno. Los ejemplos de otras sustancia que abren el canal de potasio incluyen (3*S*,4*R*)-3,4-dihidro-4-(2,3-dihidro-2-metil-3-oxopiridazina-6-il)oxi-3-hidroxi-6-(3-hidroxifenil)sulfonil-2,2,3-trimetil-2*H*-benzo[*b*]piran-diaxozida, y P1075 que lo está desarrollando Leo Pharmaceuticals. Dichos compuestos pueden co-administrarse con los compuestos de Fórmula I para aliviar la alopecia.

La hormona tiroidea se sabe también que estimula el crecimiento del cabello. Las sustituciones por hormona tiroidea sintética (es decir, tiromiméticos) se ha observado también que estimulan el crecimiento del cabello. Dichos tiromiméticos se han descrito en la bibliografía anteriormente. La atención del lector se dirige a la Solicitud de Patente Europea Nº 1262177, cuyos contenidos se incorporan a este documento como referencia, para un análisis de dichos compuestos y su uso para aliviar la alopecia. Un compuesto particular de interés es 2-{4-[3-(4-Fluorobencil)-4-hidroxi-fenoxi]-3,5-dimetil-fenil}-2*H*-[1.2.4]triazina-3,5-diona. Dichos compuestos pueden co-administrarse con los compuestos de Fórmula I para aliviar la alopecia.

Los antiandrógenos pueden funcionar por numerosos mecanismos diferentes. Por ejemplo, algunos compuestos bloquean la conversión de testosterona a 5- α -dihidrotestosterona, que es responsable del efecto biológico en muchos tejidos. Los inhibidores de 5-Alfa-reductasa tales como finasteride,

se ha demostrado que estimulan el crecimiento del cabello y que disminuyen la producción sebácea. Finasteride está disponible en el mercado en Merck con el nombre comercial Propecia®. Los ejemplos de otros inhibidores de 5- α -reductasa incluyen dutasteride (Glaxo Smithkline). Dichos compuestos pueden

5 co-administrarse con los compuestos de Fórmula I para aliviar la alopecia y/o para disminuir la producción sebácea.

Los inhibidores de proteína quinasa C se ha demostrado también que estimulan el crecimiento del cabello y que inducen la fase anágeno. Calfostina C, que es un inhibidor selectivo de proteína quinasa C, se ha demostrado que

10 induce la fase anágeno. Se ha demostrado también que otros inhibidores selectivos de proteína quinasa C tales como hexadecilfosfocolina, cloruro de palmitoil-DL-carnitina, y sulfato de polimixina B inducen la fase anágeno [Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2000 Mayo-Agosto; 13 (3-4): 133-42]. Cualquier inhibidor de proteína quinasa C de ese tipo puede co-administrarse con un

15 compuesto de Fórmula I para aliviar la alopecia.

Las inmunofilinas son una familia de proteínas citoplasmáticas. Sus ligandos incluyen ciclosporina y FK506. Se derivan de hongos y se desarrollaron en primer lugar por sus potentes propiedades inmunosupresoras. La ciclosporina se une a las proteínas, ciclofilinas, mientras que FK506 se une

20 a las proteínas de unión a FK (FKBP). Todos estos compuestos se ha demostrado que estimulan el crecimiento del cabello y que inducen la fase anágeno. Cualquiera de estos ligandos de inmunofilina puede co-administrarse con un compuesto de Fórmula I para aliviar la alopecia.

Los inhibidores de acil CoA colesterol acil transferasa (ACAT) se

25 evaluaron inicialmente para el tratamiento de colesterol en suero elevado.

Posteriormente se descubrió que estos compuestos disminuían la producción sebácea (Patente de Estados Unidos N° 6.133.326). Cualquiera de los inhibidores de ACAT puede co-administrarse con un compuesto de Fórmula I para disminuir la producción de sebo, aliviar la piel grasa, etc.

5 Los antibióticos tales como tetraciclina y clindamicina se han usado para aliviar el acné. El antibiótico erradica el microorganismo, *Propionbacterium acnes*, conduciendo a una reducción del acné del paciente. Los compuestos de Fórmula I pueden co-administrarse con cualquier antibiótico adecuado para el tratamiento del acné.

10 Se ha demostrado que los retinoides tales como isotretinoína, disminuyen la producción de sebo y se usan para tratar el acné. Estos retinoides pueden co-administrarse con un compuesto de Fórmula I para disminuir la producción de sebo y/o tratar el acné.

Tanto estrógeno como progesterona han demostrado disminuir la
15 producción de sebo. Estos compuestos o cualquier agonista sintético de dichos compuestos, puede co-administrarse con un compuesto de Fórmula I para disminuir la producción de sebo.

Como se usa en esta solicitud, co-administrado se refiere a la administración de un compuesto de Fórmula I con un segundo medicamento,
20 típicamente que tiene un mecanismo de acción diferente, usando un régimen de dosificación que promueve el resultado deseado. Esto puede referirse a dosificación simultánea, dosificación en momentos diferentes durante un único día o incluso dosificación en días diferentes. Los compuestos pueden administrarse por separado o pueden combinarse en una única formulación.

Las técnicas de preparación de dichas formulaciones se describen a continuación.

Formulaciones

Si se desea, los compuestos pueden administrarse directamente sin
5 ningún vehículo. Sin embargo, para facilitar la administración, típicamente se
formulan en vehículos farmacéuticos. Igualmente, más típicamente se
formularán en vehículos dermatológicos o cosméticos. En esta solicitud los
términos "vehículo dermatológico" y "vehículo cosmético" se usan de manera
intercambiable. Se refieren a formulaciones diseñadas para administración
10 directamente a la piel o al cabello.

Las composiciones farmacéuticas y cosméticas pueden fabricarse
utilizando técnicas conocidas en la técnica. Típicamente una cantidad eficaz del
compuesto se mezclará con un vehículo farmacéuticamente/cosméticamente
aceptable.

15 Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en
preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos,
pastillas, fundidos, polvos, suspensiones o emulsiones. Las formas de
dosificación unitaria sólidas pueden ser cápsulas del tipo de gelatina habitual
que contienen por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales
20 como lactosa, sacarosa y almidón de maíz o pueden ser preparaciones de
liberación sostenida.

En otra realización, los compuestos de Fórmula I pueden dar lugar a
comprimidos con bases de comprimido convencionales tales como lactosa,
sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como,
25 goma arábica, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes tales como,

almidón de patata o ácido algínico y lubricantes tales como ácido esteárico o estearato de magnesio. Las preparaciones líquidas se preparan disolviendo el ingrediente activo en un disolvente farmacéuticamente aceptable acuoso o no acuoso que puede contener también agentes de suspensión, agentes
5 edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes conservantes como se sabe en la técnica.

Para administración parenteral, los compuestos pueden disolverse en un vehículo farmacéutico fisiológicamente aceptable y administrarse en forma de solución o suspensión. Son ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados
10 agua, solución salina, soluciones de dextrosa, soluciones de fructosa, etanol o aceites de origen animal, vegetal o sintético. El vehículo farmacéutico puede contener también conservantes, tampones, etc., que se conocen en la técnica. Cuando los compuestos se administran por vía intratecal, pueden disolverse también en el fluido cerebroespinal como se sabe en la técnica.

15 Los compuestos de esta invención típicamente se administrarán por vía tópica. Como se usa en este documento, tópica se refiere a aplicación de los compuestos (y vehículo opcional) directamente a la piel y/o cabello. La composición tópica de acuerdo con la presente invención puede estar en la forma de soluciones, lociones, bálsamos, cremas, pomadas, liposomas,
20 pulverizadores, geles, espumas, barras o cualquier otra formulación utilizada habitualmente en dermatología.

Por lo tanto, una realización más se refiere a composiciones cosméticas o farmacéuticas en particular a composiciones dermatológicas que comprenden al menos uno de los compuestos correspondientes a la Fórmula I anterior.
25 Dichas composiciones dermatológicas contendrán del 0,001% al 10% p/p de

los compuestos mezclados con un vehículo dermatológicamente aceptable y más típicamente del 0,1 al 5% p/p de los compuestos. Dichas composiciones típicamente se aplicarán de 1 a 4 veces al día. La atención del lector se dirige a Remington's Pharmaceutical Science, 17^a Edición, Mack Publishing Co.,

5 Easton, PA para un análisis de cómo preparar dichas formulaciones.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden estar compuestas también por preparaciones sólidas que constituyen jabones o barras limpiadoras. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los procedimientos habituales.

10 Los compuestos pueden usarse también para el cabello en forma de soluciones acuosas, alcohólicas o acuosas/alcohólicas, o en la forma de cremas, geles, emulsiones o espumas o como alternativa en la forma de composiciones en aerosol que comprenden también un propulsor a presión. La composición de acuerdo con la invención puede ser también una composición
15 para el cuidado del cabello, y en particular un champú, una loción fijadora para el cabello, una loción de tratamiento, una crema o gel para dar estilo al cabello, una composición de tinte, una loción o gel para prevenir la caída de cabello, etc. Las cantidades de los diversos constituyentes en las composiciones dermatológicas de acuerdo con la invención son las usadas convencionalmente
20 en los campos considerados.

Los productos medicinales y cosméticos que contienen los compuestos de la invención típicamente se envasarán para distribución al por menor (es decir, un artículo de fabricación). Dichos artículos se etiquetarán y se envasarán de una manera para instruir al paciente sobre cómo usar el

producto. Dichas instrucciones incluirán la afección a tratar, la duración del tratamiento, el esquema de dosificación, etc.

Los compuestos de Fórmula I pueden mezclarse también con cualquier vehículo inerte y utilizarse en ensayos de laboratorio para determinar la concentración de los compuestos en el suero, orina, etc., del paciente como se sabe en la técnica. Los compuestos pueden usarse también como herramienta de investigación.

Uso en Ganado

Además de los usos terapéuticos y cosméticos descritos anteriormente, los compuestos pueden usarse también para promover el crecimiento de animales, especialmente ganado. Los compuestos aumentarán la velocidad a la que los animales ganan peso, aumentando la cantidad magra de la carne resultante y mejorando la eficacia de utilización de alimentos. Esto puede conseguirse administrando una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I a un animal que recibe la nutrición adecuada para soportar el crecimiento (es decir, suficientes calorías, aminoácidos, vitaminas, minerales, grasas esenciales, etc.).

Para simplificar la administración, el compuesto se mezcla típicamente con piensos animales o preparados en forma de una premezcla de pienso para animal, concentrado o suplemento que puede mezclarse con los piensos para animales. Independientemente del procedimiento seleccionado, el compuesto típicamente estará presente en niveles de aproximadamente 0,05 a 500 ppm en la alimentación.

Las premezclas de pienso para animales, suplementos o concentrados pueden prepararse mezclando en una base en peso aproximadamente del 0,5

al 50% de un compuesto con aproximadamente del 50 al 99,5% de un diluyente comestible. Los diluyentes adecuados para usar en la fabricación de suplementos para piensos de animales, concentrados y premezclas incluyen los siguientes: harina de maíz, harina de soja, harina de huesos, harina de alfalfa, harina de aceite de semilla de algodón, urea, melaza y otros materiales similares. El uso de diluyentes en suplementos alimentarios, concentrados y premezclas mejora la uniformidad de la distribución del ingrediente activo en el pienso acabado.

Los piensos para cerdos, vacas, ovejas, peces y cabras típicamente contienen de aproximadamente 0,05 a 400 gramos de ingrediente activo por tonelada de pienso. Para pollos y animales domésticos el pienso varía de aproximadamente 0,05 a 400 gramos por tonelada de pienso.

Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones específicas de la misma, se entenderá que pueden realizarse modificaciones adicionales y que esta solicitud pretende cubrir cualquier variación, uso o adaptación de la invención, que siga en general, los principios de la invención e incluyendo dichas desviaciones respecto a la presente descripción como incluidas dentro de la práctica habitual o conocida dentro de la técnica de la invención. Los siguientes ejemplos y datos biológicos se presentan para ilustrar adicionalmente la invención. Esta descripción no debería entenderse como limitante de la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

Los procedimientos analíticos generales usados en los Ejemplos 1, 3-27 y 68-135 incluyen:

1) **Espectroscopía de masas:**

Condiciones de EM: columna Combi RP3 50 x 4,6 mm, 45°C, gradiente en 3,5 min, mantenido durante 0,5 min

2) Cromatografía líquida de alta resolución

Condiciones de HPLC: Supelco Discovery C18, 250 x 4,6 mm, Caudal = 1,5 ml/min, de 80/20 a 10/90 de H₂O+TFA al 0,1%/ACN+TFA al 0,1% durante 20 min, mantenido durante 5 min

3) Rotación óptica:

Condiciones: Longitud de onda: 589 nm, Temp: 24,6°C, Disolvente: CHCl₃

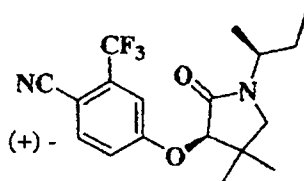
4) Punto de fusión - determinado en un aparato de punto de fusión de capilaridad (Thomas Hoover o Mel-Temp).

5) Espectroscopía de masas cromatográfica líquida "CLEM"-

Fase móvil: H₂O al 50-2% en 3,5 min, mantenida durante 0,5 min, tiempo de realización 4 min; fase estacionaria: Columna Phenomenex Develosil Combi RP3 50 x 4,6 mm; 45°C (a menos que se indique otra cosa).

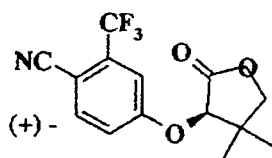
Ejemplo 1

El Ejemplo 1 ilustra una de las rutas sintéticas descritas anteriormente en el Esquema de reacción I. Específicamente, describe la unión del resto R¹ deseado en la reacción de amidación (es decir, la Etapa B). Este ejemplo también ilustra la preparación de (3*R*,*S*)-(+)-4-(1-sec-Butil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo.



Etapa A: Formación de éter

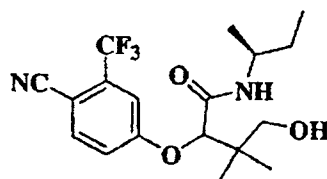
Preparación de ($\pm$)-4-(4,4-dimetil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo.



A una solución en agitación comprendida por (*R*)-(-)-pantolactona (46,1 g; 354 mmol) en tetrahydrofurano (500 ml) a -15°C en una atmósfera de nitrógeno se le añade una suspensión comprendida por una dispersión al 60% en aceite mineral de hidruro sódico (14 g; 340 mmol) en tetrahydrofurano (70 ml) durante un periodo de una hora. A la mezcla de reacción se le añade otra porción de tetrahydrofurano (100 ml) para ayudar con más agitación vigorosa de la mezcla pegajosa. Después de que se complete la liberación de gas hidrógeno, se añade una solución que comprende 4-fluoro-2-trifluorometilbenzonitrilo (68,9 g; 364 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutraliza con cloruro amónico acuoso saturado. La mezcla se extrae con acetato de etilo (350 ml) y las fases se separan. La fase orgánica se lava con una solución de salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución se concentra al vacío, proporcionando 102,57 g de un sólido blanquecino. El sólido se recrystaliza en etanol absoluto, proporcionando 73,3 g de un sólido cristalino blanco fino; rendimiento del 70,6%; ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 7,78 (dd, 1H, $J = 8,6, 0,4$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,31 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 4,67 (s, 3H), 4,17 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 4,10 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 1,29 (s, 6H); ^{19}F RMN (376 MHz; CDCl_3) δ -62,70 (s, 3F).

Etapas B: Amidación

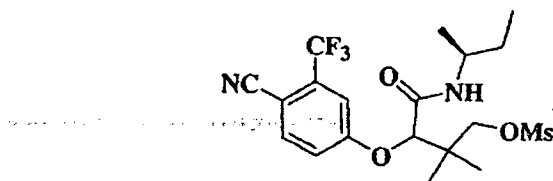
Preparación de N-sec-butil-2-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4-hidroxi-3,3-dimetil-butiramida.



A una solución en agitación comprendida por ($\pm$)-4-(4,4-dimetil-2-oxo-
5 tetrahydro-furan-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (1,345 g; 4,495 mmol) en
tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno
se le añade (S)-(+)-sec-butilamina (0,4931 g; 6,742 mmol) La mezcla de
reacción se agita durante ocho días. La mezcla de reacción se diluye con
acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico acuoso 1 N y con una solución
10 de salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se
concentra al vacío, proporcionando 1,633 de un sólido blanco en forma de una
mezcla de diastereómeros; pureza de HPLC UV: 94% (dos diastereómeros).

Etapas C: Desplazamiento

Preparación de 3-sec-butilcarbamoil-3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-2,2-
15 **dimetil-propil éster del ácido metanosulfónico.**

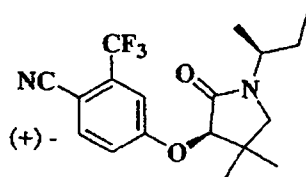


A una solución en agitación comprendida por dos (2) diastereómeros de
N-sec-butil-2-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4-hidroxi-3,3-dimetil-butiramida
(1,63 g; 4,38 mmol) en piridina (10 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se

le añade cloruro de metanosulfonilo (0,75 g; 6,5 mmol). La mezcla de reacción se agita mientras permanece fría durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con ácido clorhídrico acuoso 1 N y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra al vacío (la temperatura del baño de agua no se eleva por encima de 23°C), proporcionando 1,892 g de una espuma; pureza de HPLC UV: 99,3% (dos diastereómeros).

Etapas D: Cierre del anillo

Preparación de (3*R*,*S*)-(+)-4-(1-sec-Butil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo.



A una solución en agitación comprendida por una mezcla de diastereómeros de 3-sec-butilcarbamoil-3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-2,2-dimetil-propil éster del ácido metanosulfónico (1,89 g; 4,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añade en porciones una dispersión al 60% en aceite mineral de hidruro sódico (0,34 g; 8,4 mmol). La mezcla de reacción se agita durante una noche. La mezcla de reacción se neutraliza cuidadosamente con cloruro amónico acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución de salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución orgánica se concentra al vacío, proporcionando 1,47 g de un residuo viscoso comprendido por dos diastereómeros; pureza de HPLC UV: 92% (dos diastereómeros). Los

diastereómeros se separan por cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (sistema de cromatografía Biotage Horizon; 100 g de gel de sílice, cartucho de sílice Biotage 40+M). La elución con un gradiente (de hexanos al 100% a acetato de etilo al 30% sobre 3204 ml) proporcionará la completa
5 separación de los diastereómeros:

(3*R*,*S*)-(+)-4-(1-sec-Butil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo.

0,365 g; $[\alpha]_{589}^{24^{\circ}\text{C}} = +238^{\circ}$ (en diclorometano); microanálisis para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$:

10 %C (calc./encontrado) 61,01/60,81, %H 5,97/6,06, %N 7,91/7,66, %F 16,08/16,25.

Ejemplo 2

Este ejemplo también ilustra la preparación de (3*R*,*S*)-(+)-4-(1-sec-Butil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometilbenzonitrilo, el producto del
15 Ejemplo 1.

Etapas A: Formación de éter

Preparación de (±)-4-(4,4-dimetil-2-oxo-tetrahydrofuran-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo

Se añadió en porciones NaH sólido (dispersión al 60% en peso en aceite
20 mineral, 13,80 g, 345 mmol) durante 35 min a una solución enfriada (0-5°C) de (+/-)-pantolactona, (42,90 g, 330 mmol) en 600 ml de tetrahydrofurano seco ("THF") en una atmósfera de N_2 . Después de agitar a 0-5°C durante 2 horas ("h"), se añadió en una porción 4-fluoro-2-trifluorometilbenzonitrilo (56,73 g, 300 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a 20-25°C y
25 después se agitó a esta temperatura durante 16 h. Después, la mezcla de

reacción se enfrió a 5-10°C y se inactivó con 500 ml de NH₄Cl ac. sat. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con metil *terc*-butil éter "MTBE" (2 x 400 ml). La fase orgánica se concentró al vacío (40-45°C) hasta un sólido beige "húmedo". Se añadió etanol (300 ml) y la suspensión se concentró de nuevo al vacío hasta un sólido beige "seco". El sólido se combinó con 500 ml de EtOH y se calentó a 70-75°C. La solución caliente ligeramente turbia se filtró y el filtrado se dejó enfriar a 20-25°C (la precipitación ocurrió rápidamente) y se agitó durante 16 h. La suspensión se enfrió en un baño de hielo/agua durante 2 h. La suspensión fría se filtró y el sólido se lavó con 200 ml de EtOH frío, seguido de 200 ml de heptano. Se secó por succión el sólido granular blanco en 2 h.

Etapas B: Amidación

Preparación de N-sec-butil-2-(4-ciano-3-trifluorometilfenoxi)-4-hidroxi-3,3-dimetil-butiramida.

Se combinó (±)-4-(4,4-Dimetil-2-oxo-tetrahydrofuran-3-iloxi)-2-trifluorometilbenzonitrilo (66,00 g, 221 mmol) con 330 ml de THF seco y la (S)-(+)-2-butilamina (total de 64,5 g, 882 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40-60°C en un recipiente cerrado herméticamente durante 124 h. La solución ámbar se concentró al vacío (35-40°C) hasta una goma ámbar. La goma se redisolvió en 500 ml de acetato de etilo "EtOAc" y se concentró de nuevo. La goma se redisolvió en 500 ml de "EtOAc" y se pasó a través de una capa de sílice. La sílice se lava con 500 ml de EtOAc y el filtrado combinado se concentró al vacío hasta una goma ámbar pálida.

Etapas C: Reacción de desplazamiento

Preparación de 3-sec-butilcarbamoil-3-(4-ciano-3-trifluorometilfenoxi)-2,2-dimetilpropil éster del ácido metanosulfónico

Se añadió en una porción cloruro de metanosulfonilo (36,45 g, 318 mmol) a una solución enfriada (0-5°C) de la *N*-sec-butil-2-(4-ciano-3-trifluorometilfenoxi)-4-hidroxi-3,3-dimetilbutiramida (5, 79,0 g, 212 mmol) en 200 ml de piridina. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 5 h. La reacción se interrumpió con 800 ml de NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con 1000 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con HCl ac. 2 N (3 x 300 ml) y después con NaCl ac. semi sat. (3 x 300 ml). La fase orgánica se concentró al vacío (35-40°C) hasta una goma ámbar.

Etapas D: Cierre del anillo

Preparación de (3*R*,*S*)-(+)-4-(1-sec-Butil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometilbenzonitrilo.

Se añadió en porciones NaH sólido (dispersión al 60% en peso en aceite mineral, 16,6 g, 416 mmol) durante 25 min a una solución enfriada (0-5°C) de 3-sec-butilcarbamoil-3-(4-ciano-3-trifluorometilfenoxi)-2,2-dimetilpropil éster del ácido metanosulfónico (104 g, 208 mmol) en 400 ml de THF seco en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se dejó calentar a 20-25°C y después se agitó a esta temperatura durante 90 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de la misma a 500 ml de NH₄Cl ac. sat. frío (5-10°C). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo ("EtOAc") (2 x 500 ml). La fase orgánica amarilla pálida se concentró al vacío (40-45°C) hasta un aceite/goma naranja-amarillo (83 g). El producto bruto se purificó por cromatografía en columna extensa sobre gel de sílice (malla 230-400) (EtOAc/Heptano) seguido de cristalización (EtOAc/Heptano). El diastereómero

puro deseado se aisló en forma de un sólido granular blanco EM^+ : 355, p.f. 101-102°C. Rotación óptica $[\alpha]_{589}^{25} = +180,10$ (en metanol) Resultados del análisis elemental: Obs. (Teór.): C, 61,03 (61,01); H, 6,02 (5,97); N, 7,88 (7,91); F, 15,98 (16,08). Análisis de HPLC: Pureza quiral: 100%.

5

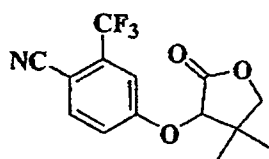
Ejemplo 3

El Ejemplo 3 ilustra otra de las rutas sintéticas descritas anteriormente en el Esquema de reacción I. Específicamente, ilustra la reacción de desprotección de la Etapa E, generando un compuesto en el que R^1 es hidrógeno. Los siguientes ejemplos también demuestran cómo puede realizarse la reacción de funcionalización opcional de la Etapa E para poner diferentes grupos funcionales en el átomo de nitrógeno de la lactama (es decir R^1). Este ejemplo también demuestra la preparación de (+)-4-(4,4-Dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo, cuya estructura se representa a continuación.

15

Etapas A. Formación de éter

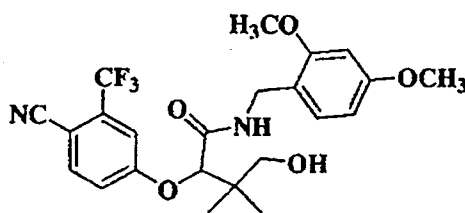
La preparación de (±)-4-(4,4-Dimetil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo



A una solución en agitación comprendida por (*R*)-(-)-pantolactona (44,7 g; 336 mmol) en tetrahidrofurano (625 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió directamente en porciones una dispersión al 60% en aceite mineral de hidruro sódico (14,1 g; 352 mmol). Después de que se completara la liberación de gas hidrógeno, se añadió directamente ácido 4-fluoro-2-trifluorometilbenzonitrilo (59,0 g; 312 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con cloruro amónico acuoso saturado (500 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (800 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 99,83 g de un sólido beige. El sólido se recrystalizó en etanol absoluto (300 ml), proporcionando 81,56 g de un sólido cristalino blanquecino; ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 7,78 (dd, 1H, J = 8,6, 0,4 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,31 (dd, 1H, J = 8,6, 2,7 Hz), 4,67 (s, 3H), 4,17 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,10 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 1,29 (s, 6H); ¹⁹F RMN (376 MHz; CDCl₃) δ -62,70 (s, 3F).

Etapas B: Amidación

La preparación de 2-(4-Ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-butiramida



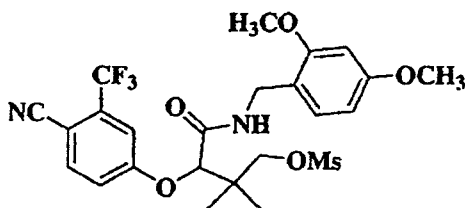
20

Una suspensión comprendida por (±)-4-(4,4-dimetil-2-oxo-tetrahydrofuran-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (81,55 g; 272,5 mmol), 2,4-

dimetoxibencilamina (50,40 g; 295,4 mmol) y metanol (300 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La suspensión se convirtió en una solución transparente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando un aceite naranja turbio (145 g). El
5 aceite se trituroó con éter dietílico (500 ml) en un baño de vapor a suave ebullición. El matraz se retiró del baño de vapor según comenzaba a formarse lentamente un sólido. El aceite se arañó con una espátula que aceleró la formación del sólido y los sólidos se recogieron por filtración al vacío, proporcionando 107,25 g de un sólido amorfo blanquecino. Las aguas madre
10 se concentraron al vacío, dando 28,35 g de un aceite rojo-pardo bruto. Este aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (Recolector de fracciones Isco con cartucho de sílice Biotage 65i de 330 g). La elución con un gradiente (de 98:2 v/v de hexanos-acetato de etilo a acetato de etilo al 100% durante 1 hora, 12 minutos, tubos de 18 x 150 mm, cada uno de
15 ellos relleno hasta la marca de 27 ml en 30 segundos) proporcionó 20 g de un sólido amarillo claro. El material se recrystalizó en éter dietílico, proporcionando 9,659 g de un sólido cristalino blanco; ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 7,61 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,94 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,5$ Hz), 6,58 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,37 (dd, 1H, $J =$
20 8,4, 2,5 Hz), 6,28 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 4,52 (s, 1H), 4,37-4,25 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,50 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 3,42 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 1,09 (s, 3H), 0,97 (s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz; CDCl_3) δ -62,70 (s, 3F); EM (IQPA+) 467,3 (M+1, 100); (IQPA-) 465,2 (M-1, 14), 186,0 (100).

Etapas C: Reacción de desplazamiento

Preparación de 3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-3-(2,4-dimetoxi-bencilcarbamoil)-2,2-dimetil-propil éster del ácido metanosulfónico

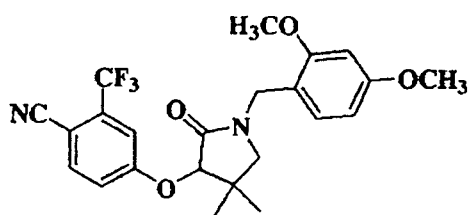


A una solución incolora, transparente, comprendida por 2-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-*N*-(2,4-dimetoxi-bencil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-butiramida (116,42 g; 250 mmol) en piridina (160 ml) enfriada a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de metanosulfonilo (30,2 g; 262 mmol). La mezcla se volvió de color amarillo turbio con precipitación 5 minutos después de la adición de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó mientras permanecía fría durante 1 hora y 20 minutos. Después, el matraz de reacción se cargó en el rotavapor en un baño de agua calentado a 40°C y se aplicó alto vacío. Después de dos horas de rotación, se había retirado por destilación un volumen insignificante de piridina y la temperatura del baño de agua se aumentó a 54°C. La piridina se retiró por destilación según la solución se convertía de color naranja más oscuro y se produjo un aceite naranja oscuro. Para evitar la descomposición, el matraz se retiró y los contenidos se repartieron entre diclorometano (1500 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 N (500 ml). La fase acuosa no separada (superior) se ensayó con papel de pH, mostrando un pH de 4. La fase acuosa se acidificó hasta pH 0 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso concentrado (10 ml) a la mezcla bifásica. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro y se filtró al vacío. El matraz al vacío que contenía la solución del filtrado naranja transparente se cubrió y se dejó a temperatura ambiente durante tres días. La solución se volvió de color rojo oscuro. El análisis por cromatografía de capa fina de esta solución (sistema disolvente: 1:1 v/v de hexanos-acetato de etilo) mostró la presencia principal del material deseado junto con una especie en la línea base ($R_f = 0$) y dos especies con R_f superiores. La solución se concentró al vacío, manteniendo la temperatura del baño de agua a 35°C, obteniendo 159 g de una espuma roja; ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 7,59 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 6,93 (dd, 1H, $J = 2,2, 0,7$ Hz), 6,50 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,36 (dd, 1H, $J = 2,1, 0,6$ Hz), 6,26 (d, 1H, $J = 0,6$ Hz), 5,28 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,36-4,24 (m, 2H), 4,11 (dd, 2H, $J = 6,7, 2,4$ Hz), 3,77 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,12 (s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz; CDCl_3) δ -62,69 (s, 3F).

Etapas D: Cierre del anillo

15 Preparación de 4-[1-(2,4-Dimetoxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo



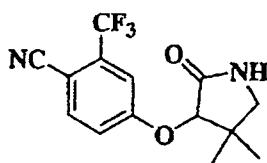
A una solución en agitación comprendida por 3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-3-(2,4-dimetoxi-bencilcarbamoi)-2,2-dimetil-propil éster del ácido metanosulfónico (35 g; 64 mmol) en tetrahidrofurano (700 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió la dispersión en aceite mineral de hidruro sódico (14,7 g; 366 mmol) Después de que se completara casi toda la

liberación de gas hidrógeno (tiempo de reacción ~5 minutos), la mezcla de reacción se analizó por espectrometría de masas, mostrando la presencia de un producto con la masa deseada y la presencia de una especie con la masa del material de partida. Se añadió otra porción (8 g) de hidruro sódico, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y se inactivó lentamente con cloruro amónico acuoso saturado. A la mezcla se le añadió acetato de etilo y la mezcla bifásica se agitó suavemente durante una noche. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 35 g de un aceite viscoso rojizo. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de sílice Biotage 65i de 330 g sobre el recolector de fracciones Isco Foxy). La elución con un gradiente (de hexanos al 100% a acetato de etilo al 50% durante 1 h, 48 min) proporcionó 30,1 g de un vidrio transparente. El producto se disolvió en éter dietílico en ebullición en un baño de vapor y la solución transparente se enfrió en el frigorífico durante cuatro días. Se formó un sólido cristalino blanco brillante a partir de la solución y se recogió por filtración al vacío (15 g). El volumen del filtrado se redujo sobre el baño de vapor y la solución se enfrió durante una noche después de sembrarse con algunos cristales del primer cultivo. Se obtuvo un segundo cultivo de sólido cristalino blanco y se recogió por filtración al vacío. Los cristales se combinaron con el primer lote de cristales, proporcionando 23,2 g de un sólido cristalino blanco; ^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 7,73 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,5$ Hz), 7,14 (dd, 1H, $J = 6,2, 2,5$ Hz), 6,45 (s, 1H), 6,44 (dd, 1H, $J = 6,6, 2,5$ Hz), 4,52 (s, 1H), 4,44 (d, 1H, $J = 14,3$ Hz), 4,40 (d, 1H, $J = 14,3$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,06 (d,

1H, J = 10,0 Hz), 3,01 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 1,16 (s, 3H), 1,11 (s, 3H); ¹⁹F RMN (376 MHz; CDCl₃) δ -62,64 (s, 3F); EM (IQPA+) 449,1 (M+1, 100); (IQPA-) 186,0 (100) CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,260 min, 100%

Etapas E: Reacción de desprotección

5 **Preparación de 4-(4,4-Dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo**



Una solución de 4-[1-(2,4-dimetoxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo (25 g; 56 mmol) en ácido trifluoroacético (250 ml) y trietilsilano (20 g; 169 mmol; 3 equiv.) se llevó a suave reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando un residuo oleoso. El producto bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y con una solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío, dando un residuo oleoso púrpura oscuro. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice. La elución con un gradiente (de hexanos al 100% a 3:2 v/v de acetato de etilo-hexanos durante 1 hora, 12 minutos; velocidad de bombeo: 1 ml/min) proporcionó un polvo blanquecino. La trituración con éter dietílico en un baño de vapor proporcionó 14,6 g de un polvo blanco; ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 7,75 (dd, 1H, J = 8,6, 0,4 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 6,46 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (s,

3H); ^{19}F RMN (376 MHz; CDCl_3) δ -62,66 (s, 3F); EM (IQPA+) 299,1 (M+1, 100); (IQPA-) 186,0 (100)

Etapla F: Separación quiral

Preparación de (+)-4-(4,4-Dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo.

5 **benzonitrilo.**

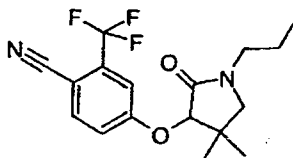
Los enantiómeros de ($\pm$)-4-(4,4-Dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo, producidos en la Etapa E anterior, se separaron por HPLC quiral (Chiracel AD, 250 x 4,6 mm; fase móvil: 8:2 de hexanos-isopropanol; caudal: 15 ml/min). EM (IQPA, M+1) 299,1

10 HPLC: Chiracel AD, 250 x 21 mm, 80/20 de Hexano/IPA, 254 nm, caudal = 0,8 ml/min, volumen de inyección = 10 μl , 16,720 min, 100%

$[\alpha]$: +272°C (CHCl_3)

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra una de las reacciones de funcionalización opcionales de la Etapa E, del Esquema de reacción I. Ilustra el emplazamiento de un engarce alquilo en el átomo de nitrógeno de la lactama. También ilustra la preparación de 4-(4,4-dimetil-2-oxo-1-propil-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo.



20 A una solución en agitación comprendida por 4-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo, como se ha producido anteriormente en el Ejemplo 3 (0,232 g; 0,78 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió directamente

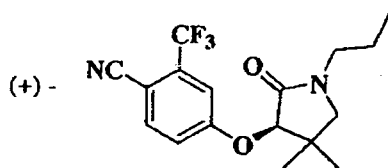
una dispersión al 60% en aceite mineral de hidruro sódico (0,037 g; 0,93 mmol). Después de que se completara la liberación de gas hidrógeno, se añadió directamente 1-bromopropano (85 μ l; 0,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se neutralizó con cloruro amónico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío, proporcionando un aceite. El material se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10-75%/hexano), proporcionando 0,138 g de un aceite incoloro, transparente; EM (IQPA, M+1) 341,2 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,187 min, 100%

Ejemplos 4A y 4B

Se separó 4-(4,4-Dimetil-2-oxo-1-propil-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (es decir, el mismo compuesto que el producto del Ejemplo 4 producido en un experimento posterior) en enantiómeros individuales usando HPLC quiral (Chiracel AD, 80:20 de Hexanos/etanol, 254 nm, caudal = 15 ml/min, tiempo de retención E1 = 8,755 min, E2 = 22,12 min, diluyente = etanol)

Ejemplo 4A

(+)-4-(1-Propil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (E2)



Datos físicos, espectrales y de pureza para el producto

¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 7,73 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5 Hz), 4,53 (s, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,20-3,14

(m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,91 (t, 3H, J = 7,4 Hz) -
rastro de etanol

^{19}F RMN (376 MHz; CDCl_3) δ -62,66 (s, 3F)

EM (IQPA+) 382,1 (M+1+MeCN, 61), 341,1 (M+1, 100); (IQPA-) 186,0

5 (100)

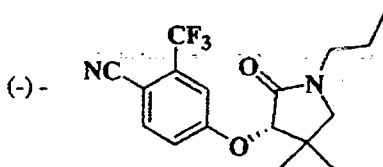
$[\alpha]_{589}^{23,7^\circ\text{C}} = + 206,8^\circ\text{C}$ (metanol); pureza según HPLC quiral = 100%
enantiómero individual

CL/EM: longitud de onda (% de pureza) 214 nm (100%), 254 nm (100%),
280 nm (100%); tiempo de retención: 2,918 min; fase móvil: H_2O al 50-2% en
10 3,5 min, mantenida durante 0,5 min, tiempo de realización 4 min; fase
estacionaria: Columna Phenomenex Develosil Combi RP3 de 50 x 4,6 mm;
45°C.

Ejemplo 4B

(-)-4-(1-Propil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-

15 benzonitrilo (E1)



Datos físicos, espectrales y de pureza para el producto

^1H RMN (400 MHz; CDCl_3) δ 7,73 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2,5
Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 8,8, 2,5 Hz), 4,53 (s, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,20-3,14
20 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,91 (t, 3H, J = 7,4 Hz) -
rastro de etanol

^{19}F RMN (376 MHz; CDCl_3) δ -62,66 (s, 3F)

EM (IQPA+) 382,1 (M+1+MeCN, 59), 341,1 (M+1, 100); (IQPA-) 186,0 (100)

$[\alpha]_{589}^{24,2^{\circ}\text{C}} = -189,0^{\circ}$ (metanol); pureza según HPLC quiral = 100% de enantiómero individual

5 CL/EM: longitud de onda (% de pureza) 214 nm (99,8%), 254 nm (100%), 280 nm (100%); tiempo de retención: 2,887 min; fase móvil: H₂O al 50-2% en 3,5 min, mantenida durante 0,5 min, tiempo de realización 4 min; fase estacionaria: Columna Phenomenex Develosil Combi RP3 de 50 x 4,6 mm; 45°C.

10

Ejemplo 5

4-(1-Bencil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 5 se fabricó de forma análoga al ejemplo 1, con la excepción de que se usó bencilamina como material de partida en la Etapa B; no se realizó separación quiral. EM (IQPA, M+1) 389,1 CLEM: 50-2% H₂O,

15 214 nm, 3,266 min, 100%

Ejemplo 6

(+)-4-(1-Bencil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 6 se produjo sometiendo el producto del Ejemplo 5 a una separación quiral. EM (IQPA, M+1) 389,2.

HPLC: Chiracel OD, 250 x 21 mm, 80/20 de Hexano:EtOH, 254 nm, caudal = 0,8 ml/min, volumen de inyección = 10 µl, 8,434 min, 100%

$[\alpha]$: +219°C (CHCl₃)

Ejemplo 7

4-[1-(4-Metoxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 7 se fabricó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-metoxibencilamina como material
5 de partida en la Etapa B; no se realizó separación quiral. EM (IQPA, M+1) 419,2 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,187 min, 100%

Ejemplo 8

4-[1-(4-Hidroxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

10 Se añadió gota a gota tribromuro de boro (3 equiv.) a una solución a -78°C de 4-[1-(4-metoxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo (220 mg, 1 equiv. en diclorometano, es decir el producto del ejemplo 7). La reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante una noche. A la reacción se le añadió
15 cuidadosamente agua y el producto se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna. (En lo sucesivo se hará referencia al procedimiento del ejemplo 8 como "reacción de desmetilación") EM (IQPA, M+1) 405,0 CLEM:
20 H₂O al 50-2%, 214 nm, 2,390 min, 100%

Ejemplo 9

4-[1-(4-Hidroxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 9 se fabricó a partir del producto del ejemplo 8
25 por separación quiral. EM (IQPA, M+1) 405,1

HPLC: Chiracel OD, 250 x 21 mm, 80/20 de Hexano:EtOH, 254 nm, caudal = 0,8 ml/min, volumen de inyección = 10 µl, 13,359 min, 99,8%

[α]: +216°C (CHCl₃)

Ejemplo 10

5 4-[1-(2-Metoxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 10 se fabricó de forma análoga al ejemplo 1, con la excepción de que se usó 2-metoxibencilamina como material de partida en la Etapa B; no se realizó separación quiral. EM (IQPA, M+1) 419,2 CLEM: H₂O al
10 50-2%, 214 nm, 3,345 min, 100%

Ejemplo 11

4-[1-(2-Hidroxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 11 se produjo sometiendo el producto del
15 ejemplo 10 a una reacción de desmetilación análoga a la descrita en el ejemplo 8. EM (IQPA, M+1) 405,2 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 2,839 min, 100%

Ejemplo 12

4-[1-(3-Metoxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

20 El producto del Ejemplo 12 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 4, con la excepción de que se usó 1-(3-metoxibencil)bromuro en la reacción de funcionalización de la Etapa E. EM (IQPA, M+1) 419,1

Ejemplo 13

25 4-[1-(3-Hidroxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 13 se produjo sometiendo el producto del ejemplo 12 a una reacción de desmetilación análoga a la descrita en el ejemplo 8. EM (IQPA, M+1) 405,2 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 2,460 min, 100%

Ejemplo 14

5 **(+)-4-[1-(3-Hidroxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo**

El producto del ejemplo 14 se preparó sometiendo el producto del ejemplo 13 a separación por HPLC quiral.

[α]₅₈₉ (24,1°C, CH₃OH): + 138,9° EM (IQPA, M+1) 405,2

10 CLEM: longitud de onda (% de pureza) 214 nm (100%), 254 nm (100%), 280 nm (100%); tiempo de retención: 2,485 min; fase móvil: H₂O al 50-2% en 3,5 min mantenida durante 0,5 min, tiempo de realización 4 min; fase estacionaria: Columna Phenomenex Develosil Combi RP3 de 50 x 4,6 mm; 45°C.

15

Ejemplo 15

4-[1-(2-Fluoro-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del Ejemplo 15 se fabricó de forma análoga al ejemplo 1, con la excepción de que se usó 3-fluorobencilamina como material de partida en la Etapa D, no se realizó separación quiral. EM (IQPA, M+1) 407,2 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,293 min, 100%

20

Ejemplo 16

4-[1-(2-Fluoro-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del Ejemplo 15 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 2-fluorobencilamina como material de partida en la Etapa B; no se realizó separación quiral. EM (IQPA, M+1) 407,2 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,315 min, 100%

5

Ejemplo 17

4-[1-(4-Fluoro-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 17 se preparó de forma análoga al ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-fluorobencilamina como material de partida en la Etapa B; no se realizó separación quiral. EM (IQPA, M+1) 407,2 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,301 min, 100%

10

Ejemplo 18

4-[1-(3,5-Dihidroxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

15

El producto del Ejemplo 18 se fabricó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 3,5-dimetilbencilamina como material de partida en la Etapa B, no se realizó separación quiral. EM (IQPA, M+1) 421,2 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 1,839 min, 100%

Ejemplo 19

4-(1-Butil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo

20

El producto del Ejemplo 19 se fabricó de una manera análoga a la del Ejemplo 4, con la excepción de que se usó 1-bromobutano como material de partida en la reacción de funcionalización de la Etapa E. EM (IQPA, M+1) 355,1 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 2,877 min, 100%

25

Ejemplo 20

(+)-4-(1-Butil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 20 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se usó *n*-butilamina como uno de los materiales de partida de la Etapa D. Los enantiómeros se separaron usando HPLC quiral.

$[\alpha]_{589} (23,5^{\circ}\text{C}, \text{CH}_3\text{OH}): +187,4^{\circ} \text{ EM (IQPA, M+1) } 355,1$

CLEM: longitud de onda (% de pureza) 214 nm (100%), 254 nm (100%), 280 nm (100%); tiempo de retención: 3,245 min; fase móvil: H₂O al 50-2% en 3,5 min, mantenida durante 0,5 min, tiempo de realización 4 min; fase estacionaria: Columna Phenomenex Develosil Combi RP3 de 50 x 4,6 mm; 45°C. CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,242 min, 100%

Ejemplo 21

4-(1-Etil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 21 se fabricó de una manera análoga a la del Ejemplo 4, con la excepción de que se usó 1-bromoetano como material de partida en la reacción de funcionalización de la Etapa E. EM (IQPA, M+1) 327,2 HPLC: 254 nm, 13,827 min, 99%

Ejemplo 22

(±)-4-[4,4-Dimetil-1-(4-metilsulfanil-bencil)-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 22 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 4-metilsulfanil-bencilamina como material de partida en la Etapa B, no se realizó separación de estereoisómeros. EM (IQPA, M+1) 435 CLEM: 254 nm, 97%. Punto de fusión: 44,1-44,8°C

Ejemplo 23**(+)-4-{1-[1-(3-Metoxi-fenil)-etil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo**

El producto del Ejemplo 23 se preparó de una manera análoga a la del
5 Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 1-(3-metoxi-fenil)-etilamina en la
Etapá B como material de partida; extraído con cloroformo, proporcionando un
aceite incoloro transparente.

$[\alpha]_{589}$ (temperatura ambiente, CH_2Cl_2): +49,5° EM (IQPA, M+1) 433
CLEM: 254 nm, 97%

10

Ejemplo 24**(+)-4-{1-[1-(3-Hidroxi-fenil)-etil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo**

El producto del Ejemplo 24 se preparó disolviendo (+)-4-{1-[1-(3-metoxi-
fenil)-etil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo (0,456
15 g, producto del Ejemplo 23) en diclorometano. La mezcla de reacción se enfrió
a -10°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadieron 3 ml de una solución 1,0
M de tribromuro de boro en diclorometano. Después de quince minutos, la
reacción se interrumpió con metanol y se redujo a sequedad al vacío. El
residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato
20 sódico acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre
sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 0,633 g
de un sólido blanco. El producto se recrystalizó en etanol, proporcionando
0,1122 g de un sólido microcristalino blanco.

$[\alpha]_{589}$ (temperatura ambiente, CH_2Cl_2): +34°
25 EM (IQPA, M+1) 419 CLEM: 254 nm, 98

Punto de fusión: 185,1-185,8°C

Ejemplo 25

Éster metílico del ácido (±)-3-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-benzoico

5 El producto del Ejemplo 25 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se usó éster metílico del ácido 3-aminometil-benzoico en la Etapa B como material de partida, no se realizó separación de estereoisómeros.

EM (IQPA, M+1) 447

10 CLEM: 214, 254 y 280 nm, 100%

Ejemplo 26

Ácido 3-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-benzoico

El compuesto obtenido en el Ejemplo 25, éster metílico del ácido (±)-3-
15 [3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-benzoico, (0,128 g, 0,29 mmol) se disolvió en 4 ml de THF y se añadió 1,0 ml de NaOH 1 M. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH ~3 y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro
20 y se concentró al vacío. El material se trituró con éter dietílico y se filtró obteniendo el ácido carboxílico en forma de un sólido blanco (0,105 g, 85%).

EM (IQPA, M+1) 432,9

CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 2,406 min, 100%

Ejemplo 27

Éster isopropílico del ácido 5-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico

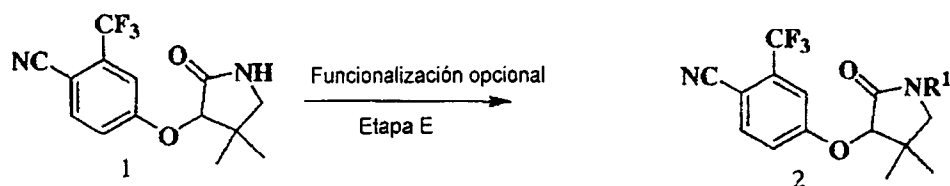
El compuesto obtenido en el Ejemplo 29, éster etílico del ácido 5-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico, (0,461 g, 1,024 mmol) se disolvió en 5 ml de THF y se añadieron 1,5 ml de NaOH 1 M. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N a pH ~3 y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío, obteniendo el ácido carboxílico, ácido 5-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico, en forma de un sólido blanco (0,417 g).

El ácido anterior (0,179 g, 0,42 mmol) se suspendió en 7 ml de isopropanol y se añadió una gota de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se calentó a 80°C durante 48 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, momento en el que se formó un precipitado. La reacción se concentró al vacío, proporcionando un sólido blanco. El material se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 1 N (para retirar el ácido de partida), agua y cloruro sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El sólido se recrystalizó en etanol y se secó en un horno de vacío a 50°C durante una noche, produciendo 150 mg, de éster isopropílico del ácido 5-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico.

EM (IQPA, M-1): 465,1

CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,357 min, 100%

166



Los Ejemplos 28-67 se produjeron por química combinatoria. Como se ha representado anteriormente, un material de partida común, 4-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (producto del Ejemplo 3) se sometió a una serie de reacciones de funcionalización para poner una diversidad de grupos funcionales en el átomo de nitrógeno de la lactama (es decir R^1). Estas reacciones se realizaron de la siguiente manera.

A una solución 0,2 M en agitación de 4-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (producto del Ejemplo 3, 60 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 ml) y NaI (10 mg, 0,07 mmol) a temperatura ambiente se le añadió una suspensión al 60% en aceite mineral de hidruro sódico (8 mg; 0,20 mmol) en 0,5 ml de DMF. Después de que se completara la liberación de gas hidrógeno, se añadieron soluciones 0,4 M de bromuros o cloruros de alquilo (correspondientes al sustituyente R^1 deseado) en DMF (0,2 mmol; 0,5 ml/reacción). Las reacciones se taparon y se agitaron en un agitador a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con 0,5 ml de MeOH y 60 mg de ácido tósico macroporoso (MP). Las reacciones se taparon y se agitaron en un agitador durante al menos 30 minutos. Las reacciones se filtraron, se concentraron y se purificaron por HPLC.

CLEM (x): los análisis presentados a continuación se realizaron mediante uno de los procedimientos que se describen a continuación:

(1) Xterra-Fenilo, 100 mm x 3 mm, 5 μ , de 95/5 a 2/98 de H₂O+Ácido fórmico al 0,5%/ACN+Ácido fórmico al 0,5% durante 2,0 min, mantenido durante 2,0 min, volumen de inyección: 5 μ l

(2) YMC C8, 100 mm x 3 mm, 3 μ , de 70/30 a 2/98 de H₂O +NH₄OH
5 10 mM/ACN+Ácido fórmico al 0,5% durante 3,0 min, mantenido durante 2,0 min, volumen de inyección: 5 μ l

(3) Atlantis dC18, 5 cm x 4,6 mm, 3 μ , de 90/10 a 2/98 H₂O+Ácido fórmico al 0,5%/ACN+Ácido fórmico al 0,5% durante 3,5 min, mantenido durante 1,5 min, volumen de inyección: 20 μ l

10 muestra prep.: 900 μ l de 1:1 de ACN/H₂O

(4) Atlantis dC18, 5 cm x 4,6 mm, 3 μ , de 80/20 a 2/98 de H₂O+Ácido fórmico al 0,5%/ACN+Ácido fórmico al 0,5% durante 2,5 min, mantenido durante 2,5 min, volumen de inyección: 10 μ l

muestra prep.: 900 μ l de 1:1 de ACN/H₂O

15 (5) SunfireC18 de 19 x 100 mm, 5 μ m, caudal 30 ml/min; Acetonitrilo al 25% con ácido fórmico al 0,1%/Agua con ácido fórmico al 0,1%, mantenido durante 1 min; gradiente a Acetonitrilo al 100% con ácido fórmico al 0,1% durante 6,5 minutos, mantenido durante 4 minutos.

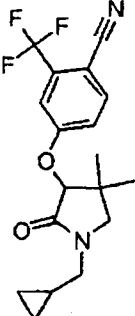
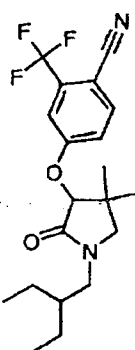
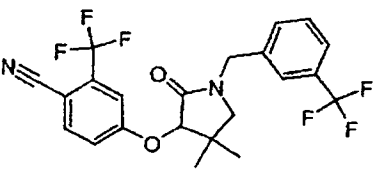
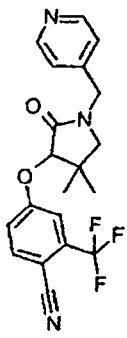
(6) Xterra-Fenilo, 100 mm x 3 mm, 5 μ , de 95/5 a 15/85 de
20 H₂O+Ácido fórmico al 0,5%/ACN+Ácido fórmico al 0,5% durante 6,50 min, mantenido durante 1,5 min, volumen de inyección: 5 μ l

(7) Atlantis dC18, 5 cm x 4,6 mm, 3 μ , de 90/10 a 2/98 de H₂O+Ácido fórmico al 0,5%/ACN+Ácido fórmico al 0,5% durante 3,5 min, mantenido durante 1,5 min, volumen de inyección: 10 μ l

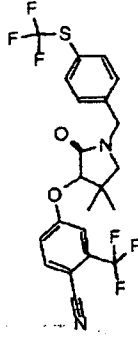
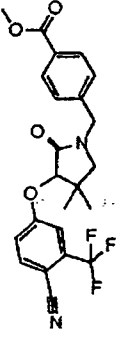
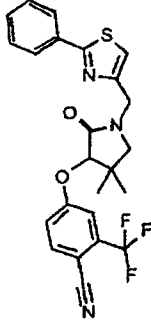
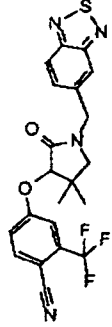
25 muestra prep.: 900 μ l de 1:1 de ACN/H₂O

Tabla I

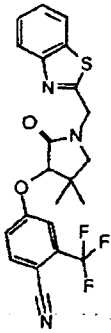
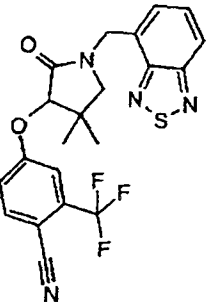
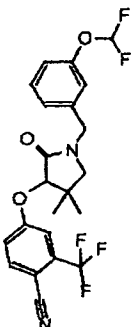
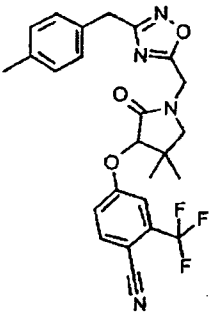
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM
28		Éster metílico del ácido 5-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico	CLEM (1): 2,65 min, 97,8%, 436,1
29		Éster etílico del ácido 5-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-furan-2-carboxílico	CLEM (1): 2,72 min, 98,7%, 450,1
30		Éster metílico del ácido 2-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-tiazol-4-carboxílico	CLEM (1): 2,57 min, 98,9%, 453
31		4-(4,4-Dimetil-2-oxo-1-pentil-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (1): 2,78 min, 100%, 368,1

32		4-(1-Ciclopropilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (1): 2,76 min, 100%, 352,1
33		4-[1-(2-Etil-butil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (1): 2,85 min, 100%, 382,1
34		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(3-trifluorometil-bencil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (1): 2,83 min, 100%, 456,1
35		4-(4,4-Dimetil-2-oxo-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 2,67 min, 97,2%, 389,1

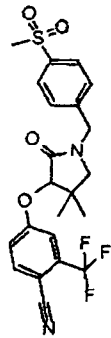
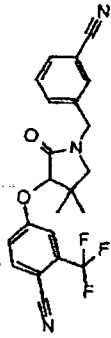
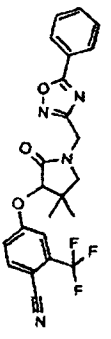
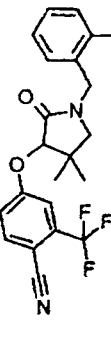
170

36		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(4-trifluorometilsulfanil-bencil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,7 min, 100%, 488,1
37		Éster metílico del ácido 4-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-benzoico	EM (IQPA, M+1) 447,1 CLEM: H ₂ O al 50- 2%, 214 nm, 3,169 min, 100%
38		4-(1-Benzotiazol-2-ilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,48 min, 100%, 471,1
39		4-(1-Benzo[1.2.5]tiadiazol-5-ilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,27 min, 100%, 446,1

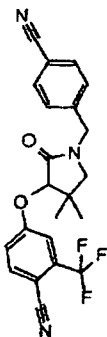
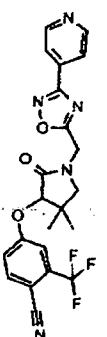
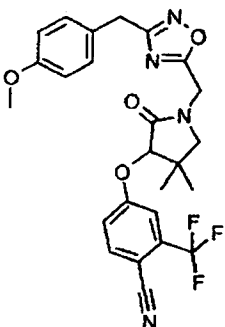
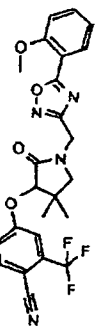
171

40		4-(1-Benzotiazol-2-ilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,25 min, 99,1%, 445,1
41		4-(1-Benzo[1.2.5]tiadiazol-4-ilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,28 min, 100%, 446,1
42		4-[1-(3-Difluorometoxi-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,37 min, 98,1%, 454,1
43		4-{4,4-Dimetil-1-[3-(4-metil-bencil)-[1.2.4]oxadiazol-5-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,43 min, 99,4%, 484,1

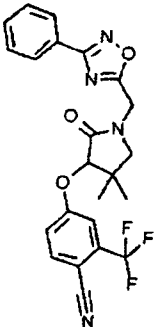
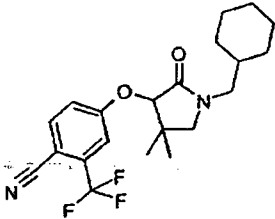
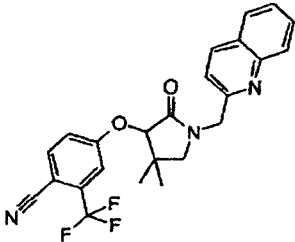
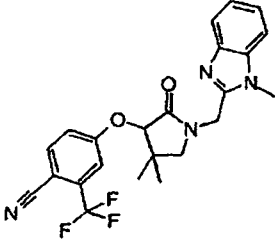
17L

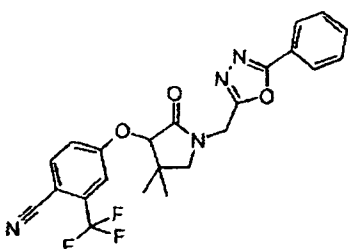
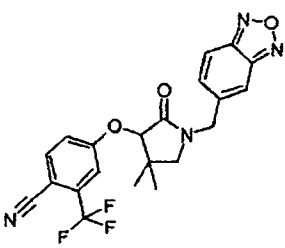
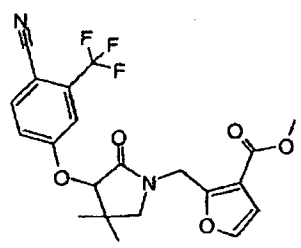
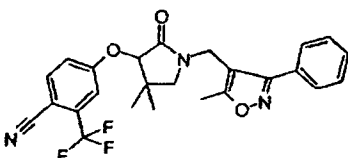
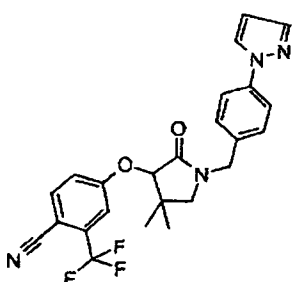
44		4-[1-(4-Metanosulfonil-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 2,87 min, 98,4%, 466,1
45		1-[1-(3-ciano-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,13 min, 99,1%, 413,1
46		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(5-fenil-[1.2.4]oxadiazol-3-ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,38 min, 100%, 456,1
47		4-[1-(2-ciano-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,2 min, 100%, 413,1

173

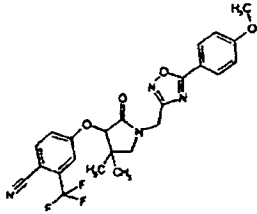
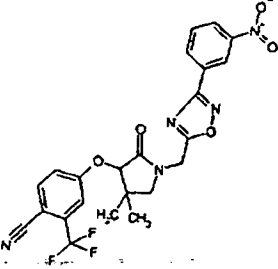
48		4-[1-(4-ciano-bencil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,17 min, 98,3%, 413,1
49		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(3-piridin-4-il-[1.2.4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 2,92 min, 97,7%, 457,1
50		4-{1-[3-(4-Metoxi-bencil)-[1.2.4]oxadiazol-5-ilmetil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,3 min, 100%, 500,1
51		4-{1-[5-(2-Metoxi-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-3-ilmetil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,25 min, 98,3%, 486,1

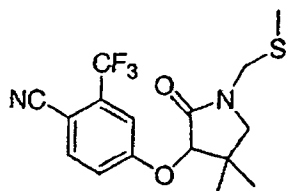
174

52		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(3-fenil-[1.2.4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (2): 3,4 min, 100%, 456,1
53		4-(1-Ciclohexilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (3): 4,54 min, 100%, 394,1
54		4-(4,4-Dimetil-2-oxo-1-quinolin-2-ilmetil-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (3): 4,17 min, 97,8%, 439,1
55		4-[4,4-Dimetil-1-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (3): 3,71 min, 94,6%, 442,1

56		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(5-fenil-[1.3.4]oxadiazol-2-ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (3): 3,99 min, 100%, 456,1
57		4-(1-Benzo[1.2.5]oxadiazol-5-ilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (3): 4,13 min, 100%, 430,1
58		Éster metílico del ácido 2-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-furan-3-carboxílico	CLEM (3): 4,07 min, 97,1%, 436,1
59		4-[4,4-Dimetil-1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (3): 4,25 min, 100%, 469,1
60		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(4-pirazol-1-il-bencil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (3): 4,12 min, 93,9%, 454,1

61		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(5- p-tolil-[1.3.4]oxadiazol-2- ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2- trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (3): 4,11 min, 100%, 470,1
62		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(4- [1.2.4]triazol-1-il-bencil)- pirrolidin-3-iloxi]-2- trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (4): 3,04 min, 100%, 455,1
63		4-{1-[3-(4-[1.3]Ditiolan-2- il-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-5- ilmetil]-4,4-dimetil-2-oxo- pirrolidin-3-iloxi}-2- trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (4): 3,62 min, 93,9%, 560,1
64		4-(1-Ciclobutilmetil-4,4- dimetil-2-oxo-pirrolidin-3- iloxi)-2-trifluorometil- benzonitrilo	CLEM (3): 4,33 min, 100%, 503,1
65		4-{4,4-Dimetil-1-[4-(4- nitro-fenil)-tiazol-2-ilmetil]- 2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2- trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (4): 3,52 minutos, 91,33%, 516,1

66		4-{1-[5-(4-Metoxi-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-3-ilmetil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (4): 3,45 minutos, 100%, 486,1
67		4-{4,4-Dimetil-1-[3-(3-nitro-fenil)-[1.2.4]oxadiazol-5-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo	

Ejemplo 68**4-(4,4-Dimetil-1-metilsulfanilmetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo**

- 5 El producto del Ejemplo 68 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 4, con la excepción de que se usó en la Etapa E cloruro de 1-metilsulfanilo como reactivo en la reacción de alquilación.

EM (IQPA, M+1) 359

CLEM: H₂O al 50-2%; 214 nm Promedio, 3,02 min. 100%, M+1 359,0

10 **Ejemplo 69****(+)-4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(1-fenil-etil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo**

El producto del Ejemplo 69 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se usó (S)-1-fenil-etilamina en la Etapa B como material de partida, no se realizó separación de estereoisómeros.

$[\alpha]_{589}$ (temperatura ambiente, CH_2Cl_2): + 50°

5 EM (IQPA, M+1) 403 CLEM: 254 nm, 97,7%

Ejemplo 70

(±)-4-{1-[1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo

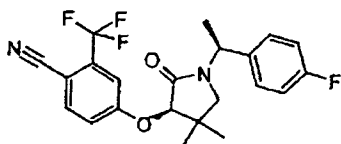
El producto del Ejemplo 70 se preparó de una manera análoga a la del
10 Ejemplo 1, con la excepción de que se usó (±)-1-(4-fluoro-fenil)-etilamina en la Etapa B en lugar de (S)-(+)-sec-butilamina. La mezcla diastereomérica se separó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (sistema disolvente en volumen: hexanos al 65%, acetato de etilo al 35%), dando una mezcla racémica de los enantiómeros (R,R) y (S,S) y una mezcla racémica de
15 los enantiómeros (R,S) y (S,R).

EM (IQPA, M+1) 421 CLEM: 254 nm, 98,4% Punto de fusión: 82-83°C

Ejemplo 71

(±)-4-{1-[1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo

20



(Mezcla racémica de enantiómeros R,S y S,R)

179

El producto del Ejemplo 71 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se usó 1-(4-fluoro-fenil)-etilamina como uno de los reactivos en la reacción de amidación de la Etapa B.

EM (IQPA, M+1) 421 CLEM: 254 nm, 98,8%, Punto de fusión: 114-115°C

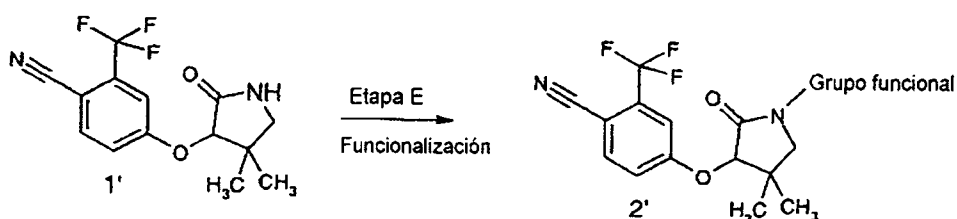
Ejemplo 72

(±)-4-[4,4-Dimetil-1-(1-metil-butil)-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del Ejemplo 71 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se usó (±)-1-metil-butilamina en la Etapa B en lugar de (S)-(+)-sec-butilamina. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (sistema disolvente en volumen: hexanos al 75%, acetato de etilo al 25%), dando una mezcla igual de cuatro diastereómeros.

EM (IQPA, M+1) 369 CLEM: 254 nm, 98,4%

Ejemplos 73-94 y 99-100F



Los Ejemplos 73-94 y 99-100 también ilustran la preparación de una serie de derivados de sulfonamida, acilo, alquilo y tioéter. Como se ha representado anteriormente, un material de partida común, 4-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (producto del Ejemplo 3) se sometió a una reacción de funcionalización para poner una diversidad de

grupos funcionales diferentes en el átomo de nitrógeno de la lactama (es decir R¹). Se realizó una de dos secuencias de reacción, A o B, como se describe a continuación.

Procedimiento A

5 A una solución en agitación de 4-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (producto del Ejemplo 3, 0,20 g, 0,67 mmol) en 3 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,030 g, 0,74 mmol). Después de que cesara el desprendimiento de gas (~10 minutos), se añadió cloruro de sulfonilo
10 (correspondiente al resto R¹ deseado) (0,094 ml, 0,74 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con cloruro amónico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico saturado, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se
15 concentró al vacío. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (sistema Biotage Horizon, EtOAc al 25%/hex, columna 12+M). Esto proporcionó el producto que se secó en un horno de vacío a 50°C durante una noche, dando el producto deseado.

Procedimiento B:

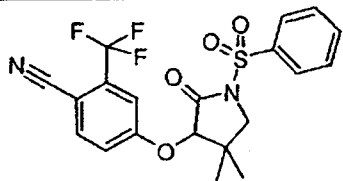
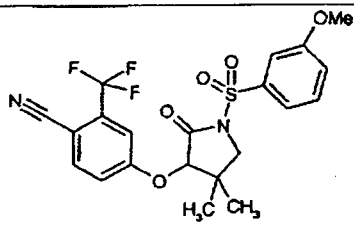
20 A una solución en agitación a -30°C de 4-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (producto del ejemplo 3, 0,11 g, 0,37 mmol) en 10 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno se le añadió LiHMDS (hexametil disilil amiduro de litio) o NaHMDS (hexametil disilil amiduro sódico) (1,0 M/THF, 0,48 ml, 0,48 mmol). La reacción se agitó a -30°C durante 30 minutos. Se
25 añadió cloruro de sulfonilo sustituido (correspondiente al resto R¹ deseado) (1,3

181

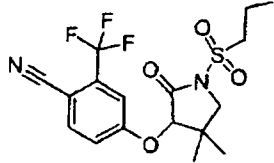
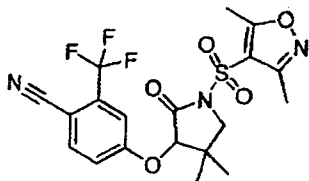
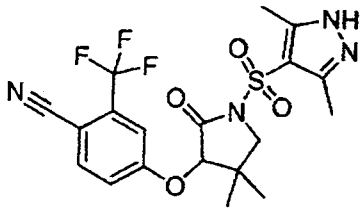
equiv.) y la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico saturado y después con cloruro sódico acuoso saturado. Después, el material se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (sistema Biotage Horizon, gradiente de EtOAc/hex, columna 12+M). Esto proporcionó el producto que se secó en un horno de vacío a 50°C durante una noche, dando el producto deseado.

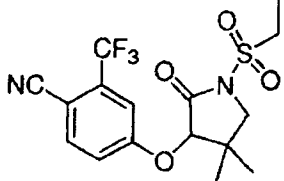
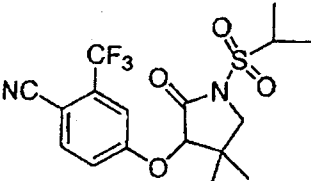
10

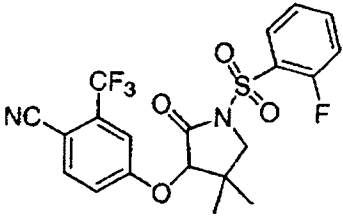
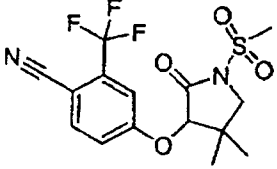
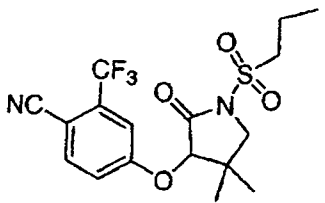
Tabla II

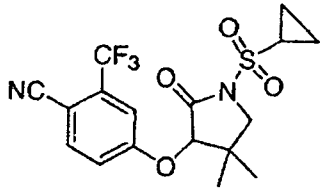
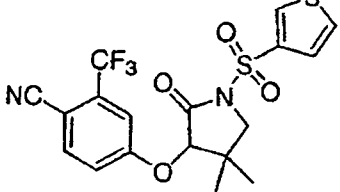
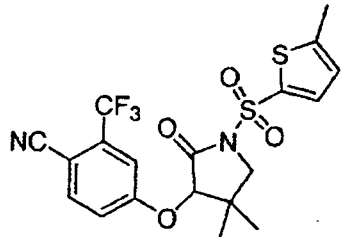
Ej.	Estructura	Nombre	Proc.	Datos de CLEM
73		4-(1-benzenesulfonyl-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo		
74		4-[1-(3-Metoxi-bencenosulfonyl)-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	A	EM (IQPA, M-1) 367,1 CLEM: H ₂ O al 50-2%, 214 nm, 3,218 min, 100%

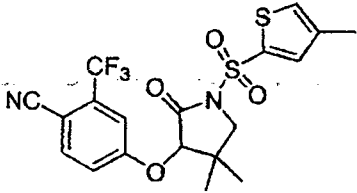
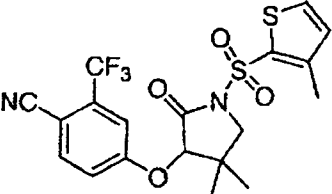
102

75		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(propano-1-sulfonyl)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM (IQPA, M+1): 405 Microanálisis C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄ S1 Teórico C (50,49%), H (4,74%), N (6,93%) Encontrado C (50,44%), H (4,62%), N (6,73%)
76		4-[1-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-sulfonyl)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	CLEM (7): 4,20 min, 98,63%, 457,0
77		4-[1-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-	B	CLEM (7): 3,74 min, 94,51%, 456,1

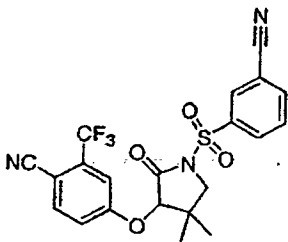
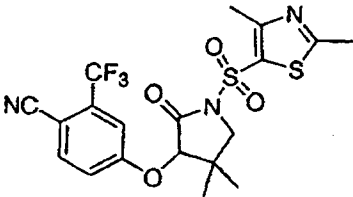
		trifluorometil- benzonitrilo		
78		4-(1-Etanosulfonil- 4,4-dimetil-2-oxo- pirrolidin-3-iloxi)-2- trifluorometil- benzonitrilo	B	CLEM: 389 M-1 Microanálisis C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S1 Teórico C (48,75%), H (4,45%), N (7,11%) Encontrado C (48,37%), H (4,18%), N (6,93%)
79		4-[4,4-Dimetil-2- oxo-1-(propano-2- sulfonil)-pirrolidin- 3-iloxi]-2- trifluorometil- benzonitrilo	B	EM (IQPA, M+1):405 Microanálisis C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄ S1 Teórico C (50,42%), H (4,74%), N (6,92%) Encontrado C (50,19%), H (4,55%), N

				(6,68%)
80		4-[1-(3-Fluoro-bencenosulfonil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM (IQPA, M+1): 457 Microanálisis C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄ S1 Teórico C (51,77%), H (3,66%), N (6,04%) Encontrado C (51,39%), H (3,45%), N (6,32%)
81		4-(1-metanosulfonil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	CLEM H ₂ O al 10-2%; 214 nm, 0,859 min. 100%, M+1 377,0
82		(+)-4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(propano-1-sulfonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM (IQPA, M-1): 403 CLEM H ₂ O al 50-2%; 214 nm, 3,02 min. 100%, M-1 403,0 Rotación

				óptica = +180,4 grados en MeOH.
83		4-(1-Ciclopropanosulfo nil-4,4-dimetil-2- oxo-pirrolidin-3- iloxi)-2- trifluorometil- benzonitrilo	B	EM (IQPA, M+1): 403 Microanálisis C₁₇H₁₇F₃N₂O₄ S1 Teórico C (50,74%), H (4,26%), N (6,96%) Encontrado C (50,47%), H (4,25%), N (6,78%)
84		4-[4,4-Dimetil-2- oxo-1-(tiofeno-3- sulfonil)-pirrolidin- 3-iloxi]-2- trifluorometil- benzonitrilo	B	EM (IQPA, M+1): 445 CLEM H₂O al 50-2%; 214 nm, 3,10 min. 100%, M-1 443,0
85		4-[4,4-Dimetil-1- (5-metil-tiofeno-2- sulfonil)-2-oxo- pirrolidin-3-iloxi]-2-	B	EM (IQPA, M+1):459 Microanálisis C₁₉H₁₇F₃N₂O₄

		trifluorometil- benzonitrilo		S2 Teórico C (49,68%), H (3,75%), N (6,10%) Encontrado C (49,43%), H (3,62%), N (5,98%)
86		4-[4,4-Dimetil-1- (4-metil-tiofeno-2- sulfonil)-2-oxo- pirrolidin-3-iloxi]-2- trifluorometil- benzonitrilo	B	EM (IQPA, M+1): 459 Microanálisis C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S2 Teórico C (49,78%), H (3,74%), N (6,11%) Encontrado C (49,48%), H (3,53%), N (5,97%)
87		4-[4,4-Dimetil-1- (3-metil-tiofeno-2- sulfonil)-2-oxo- pirrolidin-3-iloxi]-2- trifluorometil-	B	EM (IQPA, M+1): 459 Microanálisis C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S2 Teórico C

107

		benzonitrilo		(49,78%), H (3,74%), N(6,11%) Encontrado C (49,52%), H (3,35%), N (5,99%)
88		4-[1-(3-Ciano-bencenosulfonil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM: 464 M +1 Microanálisis C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄ S1 Teórico C (54,43%), H (3,48%), N (9,07%) Encontrado C (54,35%), H (3,22%), N (8,84%)
89		4-[1-(2,4-Dimetil-tiazol-5-sulfonil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM: 474 M +1 Microanálisis C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄ S2 Teórico C (48,20%), H (3,83%), N (8,87%)

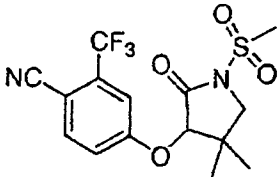
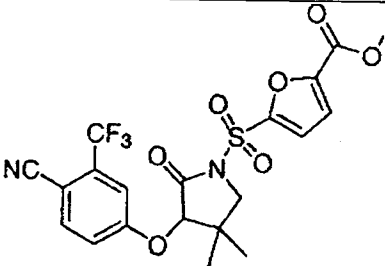
				Encontrado C (48,23%), H (3,53%), N (8,66%)
90		4-[1-(Butano-1-sulfonyl)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM: 419 M+1 CLEM H ₂ O al 50-2%; 214 nm, 3,36 min. 100%, M-1 417,0
91		4-[1-(2-Ciano-bencenosulfonyl)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM: 462 M -1 CLEM H ₂ O al 50-2%; 214 nm, 3,17 min. 100%, M-1 462,0
92		4-[1-(2,5-Dimetil-tiofeno-3-sulfonyl)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM: 473 M +1 CLEM Prep. H ₂ O al 85-0%; 210-260 nm Promedio, 8,85 min. 100%, M = 472,0

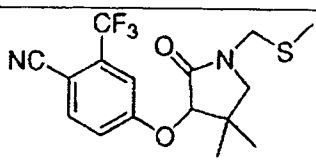
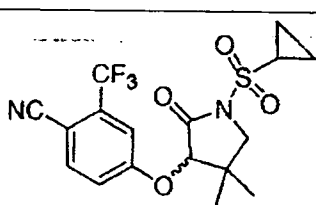
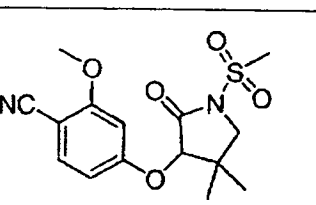
189

93		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(tiofeno-2-sulfonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM: 445 M +1 Microanálisis C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₄ S ₂ Teórico C (48,64%), H (3,40%), N (6,30%) Encontrado C (48,62%), H (3,21%), N (6,04%)
94		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(tolueno-2-sulfonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM: 453 M +1 CLEM: H ₂ O al 50-2%; 254 nm, 3,51 min. 97,8%, M-2 451

Ej.	Estructura	Nombre	Proc.	Datos de CLEM
99		4-(4,4-Dimetil-1-metilsulfanilmetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-	B	EM: 359 M + 1 CLEM: H ₂ O al 50-2%; 254 nm, 3,02 min.

190

		benzonitrilo		96,8%
100		4-(1-Metanosulfonil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM: 377 M + 1 CLEM: H ₂ O al 50-2%; 254 nm, 2,33 min. 96,2%, M-1 375 Rotación óptica = +179,2 grados en MeOH.
100 A		Éster metílico del ácido 5-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidina-1-sulfonil]-furan-2-carboxílico	B	EM: 486 M Microanálisis C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₇ S1 Teórico C (49,39%), H (3,52%), N (5,76%) Encontrado C (49,76%), H (3,67%), N (5,51%)

100 B		4-(4,4-Dimetil-1-metilsulfanilmetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM: 359 M +1 CLEM: H ₂ O al 50-2%; 254 nm, 2,81 min. 99,7% Rotación óptica = +196,1 grados en MeOH.
100 C		4-(1-Ciclopropanosulfonil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	B	EM: 401 M -1 CLEM: H ₂ O al 50-2%; 254 nm, 2,67 min. 98,8% Rotación óptica = +183,5 grados en MeOH.
100 D		4-(1-Metanosulfonil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-metoxi-benzonitrilo	B	EM: 339 M +1 CLEM: H ₂ O al 50-2%; 254 nm, 1,77 min. 98,3%

100 E		4-[1-(2-Etil-butiril)- 4,4-dimetil-2-oxo- pirrolidin-3-iloxi]- 2-trifluorometil- benzonitrilo	B	EM: 397,1 M+1,M-1 395,1, CLEM H ₂ O al 50-2%; 254 nm, 14,67 min. 100%.
100 F		4-(1-Ciclobutil- 4,4-dimetil-2-oxo- pirrolidin-3-iloxi)- 2-trifluorometil- benzonitrilo	B	M+1 = 353 (tr = 2,58 min, procedimiento de CL/EM al 50%, pureza = 93%)

Ejemplo 95**4-[1-(3-Hidroxi-bencenosulfonil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo**

El compuesto obtenido en el Ejemplo 74, 4-[1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo, (0,093 g, 0,20 mmol) se desmetiló como se ha descrito en el procedimiento de desmetilación general del Ejemplo 8.

EM (IQPA, M-1): 453,0

CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 2,642 min, 100%

10 CLEM: H₂O al 50-2%, 254 nm, 2,642 min, 96,7%

Ejemplo 96**(+)-4-(1-Metanosulfonil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo**

El producto del ejemplo 96 se preparó resolviendo los enantiómeros producidos en el ejemplo 81 por HPLC quiral.

EM (IQPA, M+1) 377,0

CLEM: H₂O al 10-2%; 214 nm, 0,859 min. 100%,

5

Ejemplo 97

(+/-)-4-{1-Benzoil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolin-3-iloxi)-2-trifluorometil benzonitrilo}

A una solución en agitación de 4-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (Producto del Ejemplo 3, 250 mg, 0,84 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió NaH (40 mg, 1 mmol) en atmósfera de N₂ a TA (temperatura ambiente). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió cloruro de benzoilo (0,14 ml, 1 mmol) en forma de una solución en THF (1 ml). Después de agitar a TA durante una noche, se añadieron NH₄Cl sat. (25 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica separada se trató con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después, la solución se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (columna pequeña de gel de sílice Biotage, 2:1 de Hex/EA). Las fracciones más puras se combinaron, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido blanco.

20

EM (IQPA, M+1) 401 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,31 min, 100%

Ejemplo 98

4-(1-Ciclopentil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del Ejemplo 98 se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, con la excepción de que se usó ciclohexilamina en la Etapa B en lugar de (S)-(+)-sec-butilamina.

25

EM (IQPA, M+1) 367 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,43 min, 100%

Ejemplo 101

4-(4,4-Dimetil-2-oxo-1-fenilacetil-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo

- 5 El producto del ejemplo 101 se produjo de una manera análoga a la del Ejemplo 97 con la excepción de que se sustituyó cloruro de benzoilo por cloruro de fenetilo en la Etapa E, reacción de funcionalización.

EM (IQPA, M+1) 415 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,58 min, 100%

Ejemplo 102

- 10 4-(1-Butiril-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 102 se produjo de una manera análoga a la del Ejemplo 97 con la excepción de que se sustituyó cloruro de benzoilo por cloruro de butirilo en la Etapa E, reacción de funcionalización.

EM (IQPA, M+1) 367 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,44 min, 100%

15

Ejemplo 103

(+)-4-(1-Butiril-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (enantiómero unitario);

El producto del Ejemplo 103 se generó sometiendo el producto del Ejemplo 102 a una separación quiral.

20

EM (IQPA, M+1) 367 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,44 min, 100%

Ejemplo 104

4-[1-(4-Ciano-benzoil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 104 se produjo de una manera análoga a la del Ejemplo 97 con la excepción de que se sustituyó cloruro de benzoílo por cloruro de 4-ciano-benzoílo en la Etapa E, reacción de funcionalización.

EM (IQPA, M+1) 426 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,14 min, 100%

5

Ejemplo 105

(+)-4-(1-Benzoil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del Ejemplo 103 se generó sometiendo el producto del Ejemplo 97 a una separación quiral.

10

EM (IQPA, M+1) 401 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,31 min, 100%

Ejemplo 106

4-[1-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-carbonil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 106 se produjo de una manera análoga a la del Ejemplo 97 con la excepción de que se sustituyó cloruro de benzoílo por cloruro de 3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonilo en la Etapa E, reacción de funcionalización.

EM (IQPA, M+1) 422 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 3,06 min, 100%

Ejemplo 107

4-[1-(3-Ciano-benzoil)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo

El producto del ejemplo 107 se produjo de una manera análoga a la del Ejemplo 97 con la excepción de que se sustituyó cloruro de benzoílo por cloruro de 3-ciano-benzoílo en la Etapa E, reacción de funcionalización.

25

EM (IQPA, M+1) 426 CLEM: H₂O al 50-2%, 214 nm, 2,96 min, 100%

Ejemplo 108**4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(tiofeno-2-carbonil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo**

El producto del ejemplo 108 se produjo de una manera análoga a la del
5 Ejemplo 97 con la excepción de que se sustituyó cloruro de benzoilo por
cloruro de tiofeno-2-carbonilo en la Etapa E, reacción de funcionalización.

CLEM (6): 5,88 min, 100%, 408,0

Ejemplo 109**3-Cloro-4-[4,4-dimetil-2-oxo-1-(1-fenil-etil)-pirrolidin-3-iloxi]-benzonitrilo****10 Etapa A: Formación de éter**

A una solución en agitación de (+/-)-pantolactona (2,8 g, 21,0 mmol,
Aldrich) en DMF (39 ml) a 0°C se le añadió en porciones NaH (887 mg, 22,2
mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en una atmósfera de nitrógeno.
Después de que cesara el desprendimiento de gas, se añadió 3-cloro-4-
15 fluorobenzonitrilo (3,0 g, 19,3 mmol, Aldrich). La mezcla resultante se dejó
calentar a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se
inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc "acetato de etilo".
Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con más NH₄Cl acuoso
saturado, seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄),
20 se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido blanco resultante se purificó por
cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 5% al 50%/hexanos), proporcionando 2,9
g (56%) del ariléter deseado en forma de un sólido blanco. EM (AP-) = 264,0;
pureza de CLEM = 100%, t_R = 2,307 (H₂O del 50% al 2%+HCO₂H al
0,1%/CH₃CN+HCO₂H al 0,1%, tiempo de realización 4 min).

25 Etapa B: Amidación:

197

El producto de la etapa A (1,0 g, 3,8 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió en una porción (S)-(-)- α -metilbencilamina (684 mg, 5,6 mmol, 0,72 ml). La solución resultante se calentó a 65°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado (2 x) seguido de salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 10% al 60%/hexanos) proporcionó 2-(2-cloro-4-ciano-fenoxi)-4-hidroxi-3,3-dimetil-N-(1-fenil-etil)-butiramida en forma de una espuma blanca (1,3 g, 91%). EM (AP+) = 387,1; EM (AP-) = 385,1; pureza de CLEM = 92%, t_R = 2,426 (H₂O del 50% al 2%+HCO₂H al 0,1%/CH₃CN+HCO₂H al 0,1%, tiempo de realización 4 min).

Etapas C: Desplazamiento

El producto de la etapa B (1,3 g, 3,4 mmol) se disolvió en piridina (7,1 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente cloruro de mesilo (586 mg, 5,1 mmol, 0,4 ml) y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 M/EtOAc (100 ml, 1:1). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con más HCl 1 M y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 1,5 g (96%) de 3-(2-cloro-4-ciano-fenoxi)-2,2-dimetil-3-(1-fenil-etilcarbamoil)-propil éster del ácido metanosulfónico en forma de un aceite incoloro. EM (AP+) = 465,1; EM (AP-) = 464,0; pureza de CLEM = 100%, t_R = 2,592 (H₂O del 50% al 2%+HCO₂H al 0,1%/CH₃CN+HCO₂H al 0,1%, tiempo de realización 4 min).

Etapas D: Cierre del anillo

El producto de la etapa C (1,5 g, 3,3 mmol) se disolvió en THF (32 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en 3 porciones NaH (327 mg, 8,2 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla resultante se agitó durante 6 días. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con más NH_4Cl acuoso saturado seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. Los dos diastereómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 10% al 50%/hexanos). El diastereómero deseado era el isómero más apolar. Después de separar el diastereómero deseado, el compuesto se purificó de nuevo por RPHPLC (de 50:50 a 2:98 de $\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}:\text{CH}_3\text{CN}$, 254 nM). Las fracciones se recogieron a 21:79, $t_R = 35,3$ min. Las fracciones se concentraron, proporcionando 3-cloro-4-[4,4-dimetil-2-oxo-1-(1-fenil-etil)-pirrolidin-3-iloxi]-benzonitrilo en forma de un sólido blanco (440 mg, 36%). EM (AP+) = 369,1; pureza de CLEM = 100%, $t_R = 3,568$ (H_2O del 50% al 2%+ HCO_2H al 0,1%/CH₃CN+ HCO_2H al 0,1%, tiempo de realización 4 min); $[\alpha]_D^{25} = +43,6$ (c 0,0066 EtOH).

Ejemplo 110

4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(1-fenil-etil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-metoxi-benzonitrilo

20 Etapas A: Formación de éter

A una solución en agitación de (+/-)-pantolactona (2,1 g, 16,0 mmol, Aldrich) en THF (65 ml) a 0°C se le añadió en porciones NaH (790 mg, 20,0 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en una atmósfera de nitrógeno. Después de que cesara el desprendimiento de gas, se añadió 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (2,0 g, 13,0 mmol, Oakwood Products). La mezcla resultante

se dejó calentar a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con más NH_4Cl acuoso saturado seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido blanco resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 10% al 60%/hexanos), proporcionando 2,7 g de 4-(4,4-dimetil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-iloxi)-2-metoxi-benzonitrilo en forma de una espuma blanca. EM (AP+) = 262,1; pureza de CLEM = 100%, t_R = 1,892 (H_2O del 50% al 2%+ HCO_2H al 0,1%/CH₃CN+ HCO_2H al 0,1%, tiempo de realización 4 min).

Etapa B: Amidación

El producto de la etapa A (856 mg, 3,3 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió en una porción (S)-(-)- α -metilbencilamina (596 mg, 4,9 mmol, 0,63 ml). La solución resultante se calentó a 80°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (2 x) seguido de salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 30% al 100%/hexanos) proporcionó 2-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-4-hidroxi-3,3-dimetil-N-(1-fenil-etil)-butiramida en forma de un sólido blanco (920 mg). EM (AP+) = 383,2; EM (AP-) = 381,2; pureza de CLEM = 100%, t_R = 1,975 (H_2O del 50% al 2%+ HCO_2H al 0,1%/CH₃CN+ HCO_2H al 0,1%, tiempo de realización 4 min).

Etapa C: Desplazamiento

El producto de la etapa B (920 mg, 2,4 mmol) se disolvió en piridina (5,1 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente cloruro de mesilo (413 mg, 3,6

mmol, 0,28 ml) y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 M/EtOAc (100 ml, 1:1). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con más HCl 1 M y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 1,1 g de 3-(4-ciano-3-metoxi-fenoxi)-2,2-dimetil-3-(1-fenil-etilcarbamoil)-propil éster del ácido metanosulfónico en forma de un aceite incoloro. EM (AP+) = 461,1; pureza de CLEM = 100%, t_R = 2,363 (H₂O del 50% al 2%+HCO₂H al 0,1%/CH₃CN+HCO₂H al 0,1%, tiempo de realización 4 min).

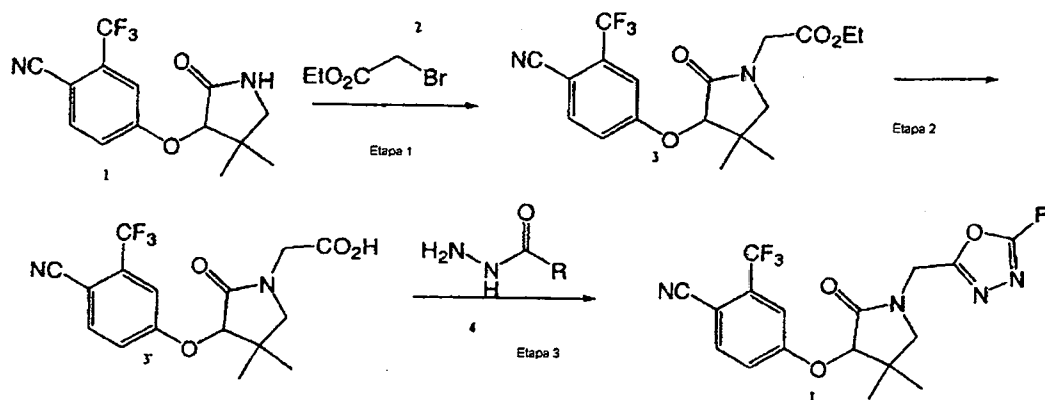
10 **Etapas D: Cierre del anillo**

El producto de la Etapa C (1,0 g, 2,3 mmol) se disolvió en THF (23 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en 3 porciones NaH (226 mg, 5,6 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con más NH₄Cl acuoso saturado seguido de salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. Los diastereómeros se purificaron, no se separaron, por RPHPLC (de 50:50 a 10:90 de H₂O/TFA:CH₃CN, 254 nM). Las fracciones se recogieron a 23:77, t_R = 21,0 min. Las fracciones se concentraron y los diastereómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 5% al 55%/hexanos). El diastereómero deseado fue el isómero menos polar. Las fracciones se concentraron, proporcionando 4-[4,4-dimetil-2-oxo-1-(1-fenil-etil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-metoxi-benzonitrilo en forma de un aceite incoloro (130 mg).

EM (AP+) = 365,2; pureza de CLEM = 100%, t_R = 2,945 (H₂O del 50% al 2%+HCO₂H al 0,1%/CH₃CN+HCO₂H al 0,1%, tiempo de realización 4 min).

Ejemplos 111-127

Los Ejemplos 111-127 ilustran la preparación de una serie de 5 compuestos de Fórmula I, en la que R¹ se representa con una serie de oxadiazoles. Estos compuestos se prepararon mediante el esquema de reacción que se describe a continuación. El compuesto N° 1 (mostrado a continuación) se produjo como se ha descrito en el Ejemplo 3. Después, este compuesto se puso en contacto con éster etílico del ácido bromoacético (2), generando el compuesto (3) que tiene un éster de acetilo en el átomo de nitrógeno de la lactama como se describe en la Etapa 1. En la etapa 2, esta función éster se retiró, dejando el ácido libre disponible para la reacción. Se retiraron de la mezcla de reacción diecisiete (17) alícuotas individuales del compuesto 3 y se hicieron reaccionar con la hidrazida de acilo apropiada, produciendo el derivado de oxadiazol deseado de Fórmula I usando el procedimiento descrito en la Etapa 3.



Etapa 1:

Preparación de éster etílico del ácido [3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-acético

A una solución en agitación a -78°C de 4-(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (Compuesto (1), producto del Ejemplo 3, Etapa E, 5,00 g, 16,8 mmol) en 100 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno se le añadió *bis*(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF, 18,4 ml, 18,4 mmol) y éster etílico del ácido bromoacético (2) (2,0 ml, 18,4 mmol). El baño de refrigeración se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadieron cloruro de metileno (100 ml) y agua (50 ml), la mezcla se agita y las fases se separan. La fase orgánica se concentró al vacío. El producto (3) se usa como tal para la siguiente reacción.

Etapa 2: Preparación de Ácido [3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-acético

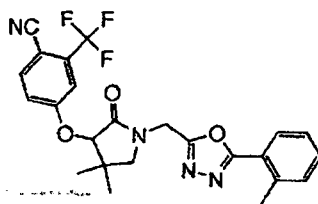
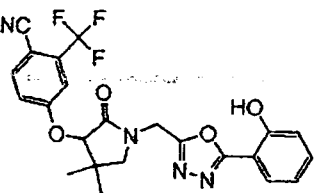
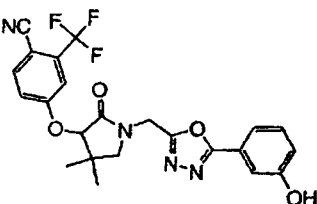
Se añadió hidróxido sódico (al 50% en agua, 10 ml) a una solución en agitación de éster etílico del ácido [3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-acético (3) (16,8 mmol) en etanol (50 ml) y agua (40 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2,0 mediante la adición de ácido clorhídrico (al 37% en agua). La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el etanol. El producto deseado (3') que precipitó del residuo se filtró y se secó en un horno de vacío durante una noche.

Etapa 3: Procedimiento general para la síntesis combinatoria de oxadiazoles

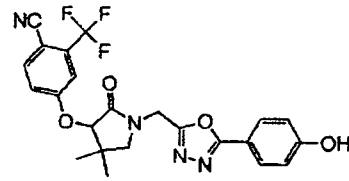
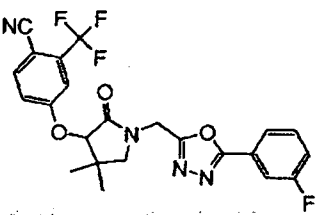
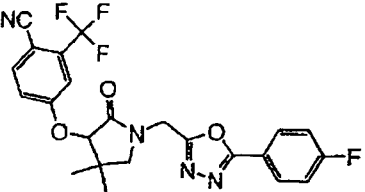
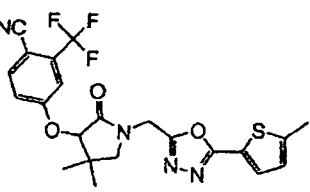
Se añadió 1,1-carbonildiimidazol (1,1 equivalentes) a una solución de ácido [3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-acético (compuesto 3', 1 equivalente) en acetonitrilo (40 ml) y dimetilformamida (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente 45 minutos. Se añadió una
5 alícuota de la mezcla de reacción a la hidrazida de acilo (Compuesto 4, 0,150 mmol, 1 equiv.) y la mezcla se agitó a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (3 equivalentes) y trietilamina (6 equivalentes). La mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a
10 temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. Se añadieron cloruro de metileno y agua, la mezcla se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se filtró a través de sílice SPE. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa, dando el producto deseado (I).

CLEM Preparativa: indicada como CLEM (5) Sunfire C18 19 x 100 mm 5
15 µm, caudal 30 ml/min; Acetonitrilo al 25% con ácido fórmico al 0,1%/Agua con ácido fórmico al 0,1% mantenido durante 1 min; gradiente a Acetonitrilo al 100% con ácido fórmico al 0,1% durante 6,5 minutos, mantenido durante 4 minutos.

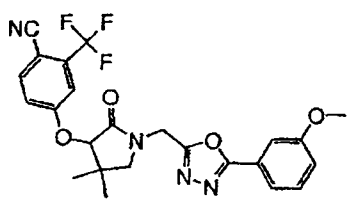
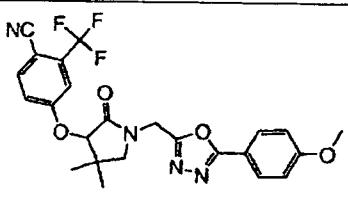
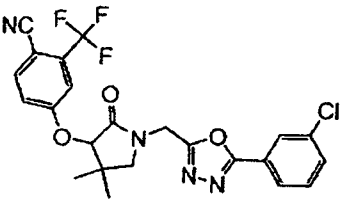
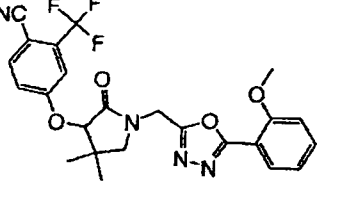
Tabla III

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM, EM
111		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(5-o-tolil-[1.3.4]oxadiazol-2-ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (5): 4,18 min, 100%, 470,4
112		4-{1-[5-(2-Hidroxi-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-ilmetil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (5): 4,14 min, 100%, 472,4
113		4-{1-[5-(3-Hidroxi-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-ilmetil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (5): 4,14 min, 100%, 472,4

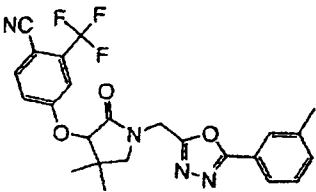
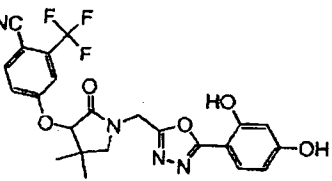
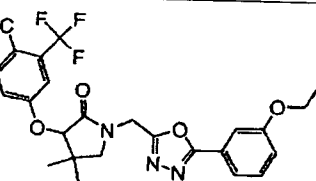
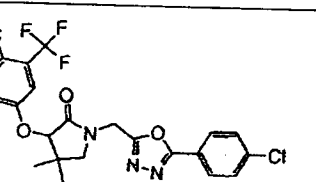


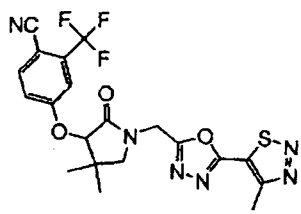
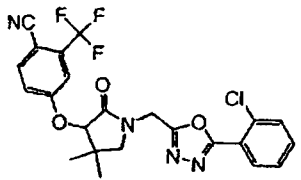
114		4-{1-[5-(4-Hidroxi-fenil)- [1.3.4]oxadiazol-2- ilmetil]-4,4-dimetil-2- oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2- trifluorometil- benzonitrilo	CLEM (5): 4,36 min, 100%, 472,4
115		4-{1-[5-(3-Fluoro-fenil)- [1.3.4]oxadiazol-2- ilmetil]-4,4-dimetil-2- oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2- trifluorometil- benzonitrilo	CLEM (5): 4,09 min, 100%, 474,4
116		4-{1-[5-(4-Fluoro-fenil)- [1.3.4]oxadiazol-2- ilmetil]-4,4-dimetil-2- oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2- trifluorometil- benzonitrilo	CLEM (5): 4,09 min, 100%, 472,4
117		4-{4,4-Dimetil-1-[5-(5- metil-tiofen-2-il)- [1.3.4]oxadiazol-2- ilmetil]-2-oxo-pirrolidin- 3-iloxi}-2-trifluorometil- benzonitrilo	CLEM (5): 4,02 min, 100%, 476,4

206

118		4-{1-[5-(3-Metoxi-fenil)- [1.3.4]oxadiazol-2- ilmetil]-4,4-dimetil-2- oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2- trifluorometil- benzonitrilo	CLEM (5): 4,07 min, 100%, 486,4
119		4-{1-[5-(4-Metoxi-fenil)- [1.3.4]oxadiazol-2- ilmetil]-4,4-dimetil-2- oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2- trifluorometil- benzonitrilo	CLEM (5): 4,02 min, 100%, 486,4
120		4-{1-[5-(3-Cloro-fenil)- [1.3.4]oxadiazol-2- ilmetil]-4,4-dimetil-2- oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2- trifluorometil- benzonitrilo	CLEM (5): 4,23 min, 100%, 490,9
121		4-{1-[5-(2-Metoxi-fenil)- [1.3.4]oxadiazol-2- ilmetil]-4,4-dimetil-2- oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2- trifluorometil- benzonitrilo	CLEM (5): 3,90 min, 100%, 486,4

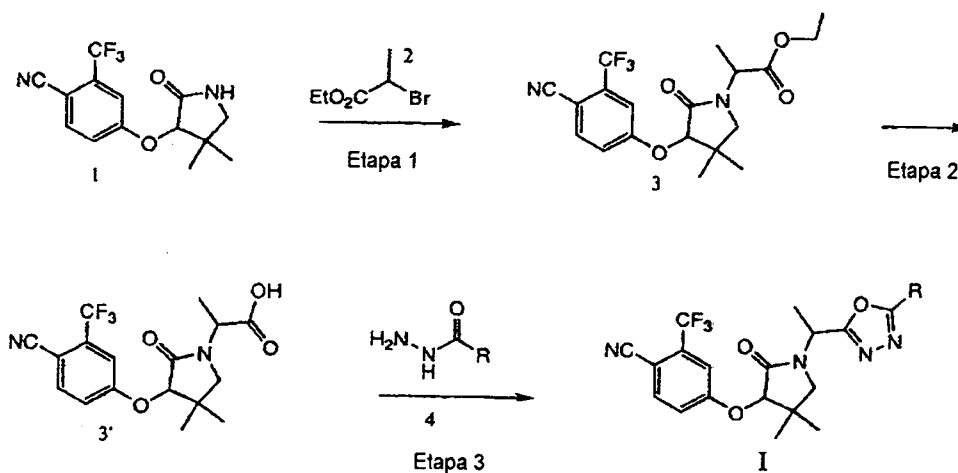
207

122		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-(5-m-tolil-[1.3.4]oxadiazol-2-ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (5): 4,15 min, 100%, 470,4
123		4-{1-[5-(2,4-Dihidroxi-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-ilmetil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (5): 3,77 min, 96,7%, 488,4
124		4-{1-[5-(3-Etoxi-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-ilmetil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (5): 4,21 min, 100%, 500,5
125		4-{1-[5-(4-Cloro-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-ilmetil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (5): 4,21 min, 100%, 490,9

126		4-{4,4-Dimetil-1-[5-(4-cianofenil)-2-oxo-3-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (5): 3,92 min, 100%, 478,5
127		4-{1-[5-(2-Cloro-fenil)-2-oxo-3-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-ilmetil]-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi}-2-trifluorometil-benzonitrilo	CLEM (5): 4,13 min, 100%, 490,9

Ejemplos 128-135

Los Ejemplos 128-135 también ilustran la preparación de una serie de compuestos en los que R₁ se representa con un oxadiazol sustituido. La secuencia de reacción utilizada para producir estos compuestos es la que se muestra a continuación:



209

Etapas 1: Preparación de éster etílico del ácido 2-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico

La reacción se realizó como se ha descrito anteriormente en la Etapa 1 de los ejemplos 111-127 usando 2-bromopropionato de etilo en lugar de éster etílico del ácido bromoacético. La mezcla diastereomérica de productos (3) se separó por cromatografía en columna, proporcionando los diastereómeros en forma del compuesto RS o SR o del compuesto RR o SS. El compuesto RS o SR se usó en la siguiente reacción.

Etapas 2: Preparación de ácido 2-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico

La reacción se realizó como se ha descrito anteriormente en la Etapa 2 de los ejemplos 111-127, proporcionando el ácido (3').

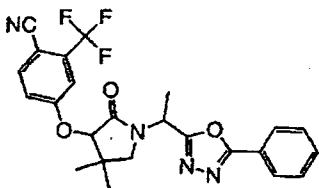
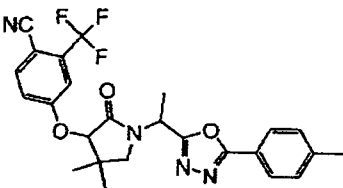
Etapas 3: Procedimiento general para la síntesis de oxadiazoles

Una solución de ácido 2-[3-(4-ciano-3-trifluorometil-fenoxi)-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico (compuesto 3', 1 equivalente) en cloruro de metileno (3 ml) se trató con 1,1-carbonildiimidazol (1,1 equivalentes) y la reacción se agitó a temperatura ambiente 1 hora. A esta mezcla se le añadió la hidrazida de acilo (Compuesto 4 en el que R representa el sustituyente de la posición 5 del oxadiazol, 0,150 mmol, 1 equiv.) y la mezcla se agitó a 50°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (3 equivalentes) y trietilamina (6 equivalentes) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. Se añadieron cloruro de metileno y agua, la mezcla se agitó y

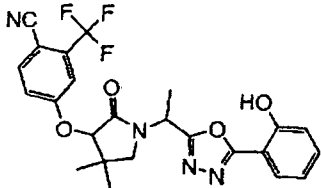
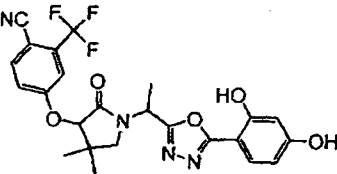
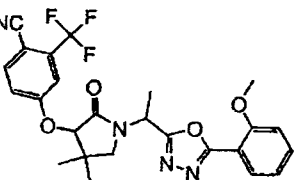
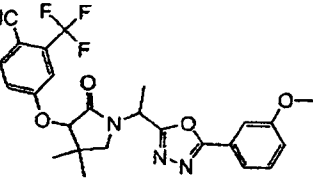
las fases se separaron. La porción orgánica se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa, dando el producto deseado (I).

La pureza de HPLC se determinó en: (A) una columna Wakosil C-18 de 250 x 4 mm eluida con 80/20 de acetonitrilo/agua (TFA al 0,1%), 1 ml/min, a 214 nM y 254 nM, o (B) una columna Luna C-18 de 150 x 60 mm eluida en un gradiente de 80/20 de acetonitrilo/agua (TFA al 0,1%) a 90/10 de acetonitrilo/agua (TFA al 0,1%) durante 15 minutos, 1 ml/min, a 214 nM y 254 nM.

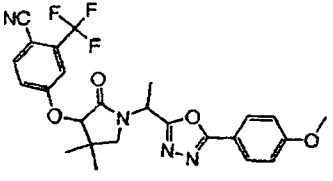
Tabla IV

Ejemplo	Estructura	Nombre	HPLC, EM, CHN
128		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-[1-(5-fenil-[1.3.4]oxadiazol-2-il)-etil]-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	Procedimiento A 5,63 min, 98,2% EM (IQPA) M + 1 = 471,1
129		4-[4,4-Dimetil-2-oxo-1-[1-(5-p-tolil-[1.3.4]oxadiazol-2-il)-etil]-pirrolidin-3-iloxi]-2-trifluorometil-benzonitrilo	EM (IQPA) M + 1 = 485,1/486,1

211

130		4-(1-{1-[5-(2-hidroxi-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-il]-etil}-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	Procedimiento A 6,11 min, 95,0% EM (IQPA) M + 1 = 487,1/488,2
132		4-(1-{1-[5-(2,4-dihidroxi-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-il]-etil}-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	Procedimiento A 4,81 min, 100% EM (IQPA) M + 1 = 503,1/504,1
133		4-(1-{1-[5-(2-metoxi-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-il]-etil}-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	Procedimiento A 5,17 min, 99% EM (IQPA) M + 1 = 501,1/502,3
134		4-(1-{1-[5-(3-metoxi-fenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-il]-etil}-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	Procedimiento A 6,25 min, 96% EM (IQPA) M + 1 = 501,1/502,2

212

135		4-(1-{1-[5-(4-metoxifenil)-[1.3.4]oxadiazol-2-yl]-etil}-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo	Procedimiento A 5,84 min, 100%
-----	---	---	--------------------------------------

Ejemplo 136

Los compuestos de Fórmula I tienen afinidad por el receptor de andrógenos. Esta afinidad se ha demostrado para compuestos seleccionados usando el receptor humano. La siguiente descripción describe cómo se realizó el ensayo.

Se realizó un análisis de unión competitiva sobre extractos hAR generados en baculovirus/Sf9 en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de agente de ensayo y una concentración fijada de ^3H -dihidrotestosterona (^3H -DHT) como indicador. Este procedimiento de ensayo de unión es una modificación de un protocolo descrito previamente (Liao S., y col. J. Steroid Biochem. 20: 11-17 1984). Brevemente, se incuban concentraciones en disminución progresiva de compuestos en presencia de extracto hAR (Chang et al. P.N.A.S. Vol. 89, págs. 5546-5950, 1992), hidroxilapatita, y ^3H -DHT 1 nM durante una hora a 4°C. Posteriormente, las reacciones de unión se lavan tres veces hasta retirar completamente el exceso de ^3H -DHT no unido. Los niveles de ^3H -DHT unido a hAR se determinan en presencia de compuestos (es decir, unión competitiva) y se comparan con los niveles de unión cuando el competidor no está presente (es decir, unión máxima). La afinidad de unión del compuesto a hAR se expresa como la concentración de

213

compuesto a la que se inhibe la mitad de la unión máxima. La siguiente Tabla I proporciona los resultados que se obtuvieron para compuestos seleccionados (los datos presentados son la media de múltiples ensayos como se muestra a continuación).

5

Tabla V

Ejemplo	CI50	Ejemplo	CI50
1	136 (c)	68	133 (a)
2	Igual	69	258 (a)
3	435 (a)	70	52 (a)
4	188 (a)	71	104 (a)
5	32 (a)	72	203 (a)
6	31 (c)	73	206 (a)
7	298 (a)	74	106 (a)
8	17 (a)	75	64 (a)
9	18(a)	76	430 (a)
10	298 (a)	77	246 (a)
11	17 (a)	78	103 (a)
12	111 (a)	79	305 (a)
13	11 (a)	80	80 (a)
14	23 (a)	81	139 (a)
15	48 (a)	82	47 (c)
16	26 (a)	83	50 (a)
17	144 (a)	84	85 (a)
18	45 (a)	85	233 (a)

214

19	152 (c)	86	140 (a)
20	97 (n = 6)	87	115 (a)
21	403 (a)	88	110 (a)
22	40 (a)	89	281 (a)
23	64 (a)	90	309 (a)
24	10 (a)	91	508 (a)
25	48(c)	92	334 (a)
26	343 (a)	93	82 (a)
27	44 (a)	94	150 (a)
28	310 (a)	95	8 (a)
29	119 (c)	96	12 (a)
30	215 (a)	97	311 (a)
31	268 (a)	98	169 (a)
32	420 (a)	99	113 (a)
33	478 (a)	100	12 (a)
34	437 (a)	101	174 (a)
35	128 (a)	102	418 (a)
36	484 (a)	103	130 (a)
37	47(c)	104	248 (a)
38	326 (a)	105	252 (a)
39	64 (a)	106	342 (a)
40	43 (a)	107	68 (a)
41	107 (a)	108	370 (a)
42	120 (a)	109	203 (a)

215

43	283 (a)	110	87 (a)
44	346 (a)	111	239 (a)
45	50 (a)	112	85(2)
46	90 (c)	113	224 (a)
47	83 (a)	114	41 (a)
48	109 (a)	115	142 (a)
49	214 (a)	116	206 (a)
50	152 (a)	117	259 (a)
51	321 (a)	118	170 (a)
52	160 (a)	119	80 (a)
53	294 (a)	120	347 (a)
54	217 (a)	121	131 (a)
55	500 (a)	122	271 (a)
56	171 (c)	123	61 (a)
57	31 (a)	124	404 (a)
58	313 (a)	125	250 (a)
59	277 (a)	126	191 (a)
60	115 (a)	127	198 (a)
61	101 (c)	128	82 (a)
62	293 (a)	129	63 (a)
63	500 (a)	130	85 (a)
64	254 (a)	132	52 (a)
65	38 (a)	133	60 (a)
66	142 (a)	134	76 (a)

67	437 (a)	135	44 (a)
		100A	242 (a)
4A	230 (N = 6)	100B	76 (a)
4B	>10000 (c)	100C	59 (a)
		100D	555 (a)
		100E	372 (a)
		100F	243 (a)

a - media de 2 ensayos

b - media de 3 ensayos

c - media de 4 ensayos

ND - no determinado

5 UA - no disponible

Ejemplo 137

La capacidad de los compuestos de antagonizar los efectos de andrógenos sobre el receptor de andrógenos se determinó en un ensayo de células completas como se describe inmediatamente a continuación.

10 **Procedimiento experimental para ensayo de células antagonistas de AR**

Línea celular: clon 54-19 de MDA-MB453-MMTV. Esta línea celular es una línea de células transfectadas estable con las células de fondo MDA-MB453 (una línea celular de tumor de mama humano que expresa el receptor de andrógenos). Primero se clonó un promotor mínimo de MMTV que contiene ARE delante de un gen informador de la luciferasa de luciérnaga. Después se clonó la cascada en el vector de transfección pUV120 puro. Se usó el procedimiento de electroporación para transfectar células MDA-MB-453. Se seleccionó la línea celular estable resistente a puomicina.

219

Medios de cultivo celular y reactivos:

Medio de cultivo: DMEM (alto contenido en glucosa, Gibco N° de cat.: 11960-044), FBS al 10%, y L-glutamina al 1%

Medio de siembra en placa: DMEM (sin rojo de fenol), suero HyClone
5 tratado con carbón vegetal al 10%, L-glutamina al 1%.

Medio de ensayo: DMEM (sin rojo de fenol), suero HyClone tratado con carbón vegetal al 1%, L-glutamina al 1%, y penicilina/estreptomicina al 1%

Tampón de luciferasa 3X: beta-mercaptoetanol al 2%, ATP al 0,6%, luciferina al 0,0135% en tampón de lisis celular.

10 **Procedimiento de ensayo:**

Las células se mantienen en medio de cultivo, dividiendo las células cuando alcanzan una confluencia del 80-90%.

Para los compuestos de ensayo, se siembran 10.000 células por pocillo en una placa de cultivo de 96 pocillos opaca en 100 µl/pocillo de medio de
15 siembra en placa, se cultiva durante una noche a 37°C en un incubador de cultivo celular.

Se retira cuidadosamente el medio de siembra en placa, después se añaden 80 µl/pocillo de medio de ensayo precalentado, se añaden 10 µl/pocillo de compuesto de ensayo (a la concentración final 1000 nM, 200 nM, 40 nM, 8
20 nM, 1,6 nM, y 0,32 nM), se incuba a 37°C durante 30 minutos.

Se añaden 10 µl/pocillo de DHT recién preparado (concentración final de 100 pM) a cada pocillo, se incuba a 37°C durante 17 horas (durante una noche).

Se añaden 50 μ l/pocillo de tampón de luciferasa 3X, se incuba a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se cuenta en un luminómetro.

La inducción en veces sobre la medida de fondo por DHT 100 pM en
5 ausencia de compuestos de ensayo se normaliza como el 100% y los resultados experimentales se expresan como un porcentaje de inhibición por los compuestos de ensayo.

Los resultados se describen a continuación en la Tabla III. Los resultados se presentan como la media de múltiples ensayos como se describe
10 a continuación (la cantidad de ensayos se indica en el pie de tabla). N.D. indica que el compuesto no se ensayó.

Tabla VI

Ejemplo	CI50	Ejemplo	CI50
1	33 (c)	68	64 (a)
2	Igual	69	331 (a)
3	ND	70	85 (a)
4	26 (a)	71	6 (a)
5	12 (a)	72	7 (a)
6	136 (n = 6)	73	49 (a)
7	ND	74	96 (a)
8	33 (a)	75	16 (a)
9	46 (a)	76	ND
10	ND	77	ND
11	14 (a)	78	246 (a)
12	310 (a)	79	ND

13	313 (n = 6)	80	>1000 (a)
14	99 (c)	81	199 (a)
15	71(c)	82	56 (a)
16	43 (a)	83	205 (a)
17	214 (c)	84	55 (a)
18	8 (a)	85	ND
19	19 (a)	86	105 (a)
20	13 (n = 6)	87	502 (a)
21	ND	88	134 (a)
22	99 (a)	89	ND
23	58 (a)	90	ND
24	33 (a)	91	ND
25	107 (c)	92	ND
26	ND	93	>1000 (a)
27	368 (a)	94	>1000 (a)
28	317 (a)	95	> 1000 (a)
29	124 (c)	96	36 (a)
30	813 (a)	97	ND
31	ND	98	315 (a)
32	ND	99	36 (a)
33	ND	100	12 (a)
34	ND	101	83 (a)
35	486 (a)	102	ND
36	ND	103	125 (a)

220

37	84 (a)	104	37 (a)
38	ND	105	22 (a)
39	74 (a)	106	ND
40	50 (a)	107	653 (a)
41	72 (a)	108	ND
42	219 (a)	109	14 (a)
43	ND	110	126 (a)
44	ND	111	ND
45	50 (a)	112	198 (a)
46	43 (c)	113	651 (a)
47	42 (a)	114	656 (a)
48	62 (a)	115	415 (a)
49	ND	116	369 (a)
50	35 (a)	117	117 (a)
51	NA	118	381 (a)
52	54 (a)	119	199 (a)
53	NA	120	ND
54	>1000 (a)	121	166 (a)
55	ND	122	ND
56	735 (a)	123	176 (a)
57	>1000 (a)	124	ND
58	ND	125	ND
59	ND	126	542 (a)
60	>1000 (a)	127	>1000 (a)

221

61	51 (c)	128	ND
62	ND	129	ND
63	ND	130	198 (a)
64	ND	132	ND
65	228 (a)	133	ND
66	84 (a)	134	ND
67	NA	135	ND
4A	92 (c)	100A	ND
4B	ND	100B	24 (a)
		100C	38 (a)
		100D	ND
		100E	ND
		100F	ND

a - media de 2 ensayos

b - media de 3 ensayos

c - media de 4 ensayos

ND - no determinado

5 UA - no disponible

Ejemplo 138

Modelo Animal para la Inhibición de Producción de Sebo.

- Luderschmidt y col. describen un modelo animal para ensayar si los compuestos son capaces de modular la secreción de sebo. Arch. Derm. Res.
- 10 258, 185-191 (1977). Este modelo usa hámsters sirios macho, cuyas orejas contienen glándulas sebáceas. En base a los datos de unión y los datos de ensayo celular, se eligieron compuestos seleccionados para explorar en este

modelo. Esos compuestos incluyeron los productos de los Ejemplos 1, 20, 81, 82, y 109.

El ensayo para la inhibición del sebo se realizó del siguiente modo. Se introdujeron hámsters sirios macho con edad de 9 a 10 semanas en el medio de laboratorio y se aclimataron durante 2 semanas antes de su uso en el estudio. Cada grupo constaba de 5 animales y se procesaron en paralelo con vehículo y controles positivos. Antes de la administración, se disolvió una cantidad suficiente de cada compuesto en 1 ml de un disolvente que constaba de etanol, transcitol, y propilenglicol (60/20/20% v/v/v) para conseguir la concentración final especificada en la siguiente Tabla VIII.

Los animales recibieron dosis tópicamente dos veces al día, cinco días a la semana, durante 4 semanas. Cada dosis constaba de 25 microlitros de vehículo de control o fármaco. La dosis se aplicó a la superficie ventral de las orejas derecha e izquierda. Todos los animales se sacrificaron aproximadamente 18-24 horas después de la dosis final. Las orejas derechas se recogieron de cada animal y se usaron para el análisis de sebo.

Las orejas se prepararon para el análisis HPLC del siguiente modo. Se tomó una punción de biopsia distal de 8 mm, justo por encima de la marca "V" anatómica en la oreja para normalizar el área de muestra. La punción se separó. La superficie de biopsia ventral (el área en la que se aplicó directamente la dosis tópica a las glándulas sebáceas) se retuvo para el ensayo y la superficie dorsal de la punción de biopsia se desechó.

Las muestras tisulares se soplaron con gas N₂ y se almacenaron a -80°C en una atmósfera de nitrógeno hasta el análisis HPLC. Además de las

muestras de oreja, también se almacenó una alícuota de cada fármaco y vehículo (al menos 250 μ l) a -80°C para la inclusión en el análisis HPLC.

El análisis HPLC se realizó sobre un extracto de la muestra tisular. Las muestras tisulares se pusieron en contacto con 3 ml de disolvente (una mezcla
5 4:1 de 2,2,4-trimetilpentano y alcohol isopropílico). La muestra se agitó durante 15 minutos y se almacenó durante una noche a temperatura ambiente, protegida de la luz. La siguiente mañana se añadió 1 mililitro de agua a la muestra y se agitó durante 15 minutos. Después la muestra se centrifugó a aproximadamente 1500 rpm durante 15 minutos. Se transfirieron dos ml de la
10 fase orgánica (fase superior) a un vial de vidrio, secado a 37°C , en una atmósfera de nitrógeno, durante aproximadamente 1 hora, y después se liofilizaron durante aproximadamente 48 horas. Después se retiraron las muestras del liofilizador y se reconstituyó cada vial con 600 μ l de disolvente A (trimetilpentano/tetrahidrofurano (99:1). Después las muestras se volvieron a
15 tapar y se agitaron con vórtice durante 5 minutos.

Después se transfirieron 200 μ l de cada muestra a un vial de HPLC de 200 μ l premarcado con insertos de vidrio de 200 μ l. Los viales de HPLC se colocaron en la cubeta de automuestreo para la unidad de HPLC Agilent serie 1100. El sistema de HPLC Agilent 1100 constaba de una unidad de
20 automuestreo de temperatura controlada, una bomba cuaternaria, un calentador de columna, y un módulo de interfaz A/D. Todos los componentes se controlaron por el software Agilent ChemStation. Se mantuvo una columna analítica de 4,6 x 100 mm Waters Spherisorb S3W a 30°C por medio de la unidad calentadora de columna Agilent.

La unidad de automuestreo de HPLC se programó para mantener la temperatura de la muestra a 20°C durante todo el procesamiento.

Se inyectaron 10 µl de cada muestra por triplicado en la columna. Se usaron dos disolventes para el gradiente de disolvente. El disolvente A fue una
5 mezcla de trimetilpentano y tetrahidrofurano (99:1). El disolvente B fue acetato de etilo. El gradiente utilizado se describe en la siguiente tabla:

Tabla VII

Tiempo (min)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)	Caudal (ml/min)
0	99	1	2
2	96	4	2
6	60	40	2
7	5	95	2
10	5	95	2
10,1	99	1	2

Se usó el Detector de Dispersión de Luz en Evaporación Sedex 75 (ELSD) a 45°C con una ganancia de 5, y presión de N₂ mantenida a 3,1 bares
10 (310 kPa). La señal analógica obtenida por el instrumento se envió al módulo de interfaz A/D Agilent donde se convirtió en una salida digital. La conversión se basó en un valor de ajuste de 10.000 mAU/volt y la proporción de datos se ajustó a 10 Hz (0,03 minutos). La salida digital resultante después se introdujo en el software Agilent ChemStation para la integración del área del pico.

15 Los resultados del análisis HPLC se presentan a continuación en la Tabla VIII. Los resultados se presentan como la reducción en la producción de éster de colesterol (CE) y éster de cera (WE), cuando se comparan con el

225

vehículo de control. Un valor negativo refleja un aumento en el sebo, mientras que uno positivo refleja una disminución.

Tabla VIII

Ejemplo N°	% reducción de CE	% reducción de WE	Suma de WE y CE	Conc. Ensayada
1	70	55	125	1%
20	83	66	149	2%
81	12	8	20	1%
82	72	57	129	1%
109	64	52	116	1%
4	76	90	166	3%
4A	76	85	161	1%

Ejemplo 139

- 5 El siguiente Ejemplo ilustra la preparación de varias formulaciones tópicas, adecuadas para uso con sujetos humanos.

Tabla IX

Formulación tópica	A	B	C	D
(3 <i>R</i> , <i>S</i>)-(+)-4-(1-sec-Butil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo.	1%	1%	1%	1%
Propilenglicol	20%	5%	5%	10%
Transcutol	20%			
PEG 400				15%
Carbonato de propileno		3%		

Hexilenglicol			5%	
Agua			30%	20%
Etanol	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.

* Todos los porcentajes son %p/v

La columna más a la izquierda identifica los componentes que están presentes en la formulación. Las siguientes cuatro (4) columnas indican la cantidad de cada componente individual que está en la formulación. Un blanco indica que la formulación no incorporó ese componente.

Las formulaciones se hicieron pesando la cantidad apropiada de los componentes no volátiles, agua y el ingrediente activo. Después se añade etanol para alcanzar el volumen diana de la formulación, que es 100 ml. La mezcla se agita según sea necesario para disolver los componentes.

10

Ejemplo 140

Usando el procedimiento del Ejemplo 139, pero sustituyendo por el compuesto del Ejemplo 4A y los componentes descritos a continuación, se prepara la siguiente formulación tópica:

Formulación tópica	A
(+)-4-(1-Propil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo (E2)	1%
Propilenglicol	10%
Agua	30%
Etanol	C.S.

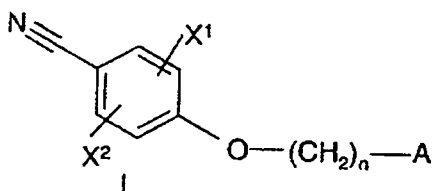
* Todos los porcentajes son %p/v

227

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

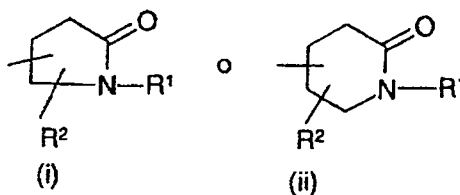
- 5 1. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que;

- a) X^1 está representado por halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NO_2 , haloalcoxi o haloalquilo,
- b) X^2 está representado por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , NO_2 , haloalcoxi o haloalquilo,
- c) A está representado por:



- d) n está representado por el número entero 0 ó 1,
- e) R^2 está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo y haloalcoxi,

228

f) R^1 está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por:

- i) hidrógeno,
- ii) alquilo (C_1-C_{12}), opcionalmente sustituido,
- 5 iii) alquenilo (C_2-C_{12}), opcionalmente sustituido,
- iv) alquinilo (C_2-C_{12}), opcionalmente sustituido,
- v) cicloalquilo (C_3-C_{10}), opcionalmente sustituido,
- vi) cicloalquil (C_3-C_{10})-alquilo (C_1-C_6 , donde cada uno de los restos alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos,
- 10 vii) arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido,
- viii) aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), donde cada uno de los restos alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos,
- ix) heteroarilo, opcionalmente sustituido,
- x) heteroaril-alquilo (C_1-C_{12}), donde cada uno de los restos
- 15 heteroarilo y alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos,
- xi) heterociclilo, opcionalmente sustituido,
- xii) heterocicliil-alquilo (C_1-C_{12}), donde cada uno de los restos alquilo y heterociclilo pueden estar sustituidos,
- xiii) $-SO_2-(CH_2)_t-Y^1-Y^2-Y^1$,
- 20 xiv) $-C(O)-(CH_2)_t-Y^1-Y^2-Y^1$,
- xv) $-(CH_2)_z-SR^3$,
- xvi) $-(CH_2)_z-OR^3$,
- xvii) $-(CH_2)_z-NR^4R^5$,
- xviii) $-(CH_2)_z-COOR^3$,
- 25 xix) $-(CH_2)_z-CONR^3$,

229

- xx) $-(CH_2)_z-NCOR^3$,
xxi) $-(CH_2)_zOCOR^3$ y;
xxii) $-(CH_2)_z-Y^1-Y^2-Y^1$

- g) z está representado por un número entero de 1 a 6,
- 5 h) t está representado por un número entero de 0 a 6,
- i) cada Y^1 está ausente, o está representado independientemente por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por cicloalquilo (C_3-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo y heterociclilo, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido,
- 10 j) Y^2 está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por:
- a. hidrógeno,
- b. alquilo (C_1-C_{12}), opcionalmente sustituido,
- c. alquenilo (C_2-C_{12}), opcionalmente sustituido,
- 15 d. alquinilo (C_2-C_{12}), opcionalmente sustituido,
- e. cicloalquilo (C_3-C_{10}), opcionalmente sustituido,
- f. cicloalquil (C_3-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), donde cada uno de los restos alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos,
- g. arilo (C_6-C_{10}), opcionalmente sustituido,
- 20 h. aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), donde cada uno de los restos alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos,
- i. heteroarilo, opcionalmente sustituido,
- j. heteroaril-alquilo (C_1-C_{12}), donde cada uno de los restos heteroarilo y alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos,
- 25 k. heterociclilo, opcionalmente sustituido,

l. heterocicliil-alquilo (C_1-C_{12}), donde cada uno de los restos alquilo y heterociclilo pueden estar sustituidos,

m. $(CH_2)_z-SR^3$,

n. $(CH_2)_z-OR^3$,

5 o. $(CH_2)_z-NR^4R^5$,

p. $(CH_2)_z-COOR^3$,

q. $(CH_2)_z-CONR^3$,

r. $(CH_2)_z-NCOR^3$, y

s. $(CH_2)_z-OCOR^3$;

10 k) R^3 está representado por un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}) que puede estar opcionalmente sustituido, arilo (C_6-C_{10}) opcionalmente sustituido y aril (C_6-C_{10})-alquilo (C_1-C_6), donde cada uno de los restos alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos,

15 l) R^4 está representado por hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o arilo C_6-C_{10} ,

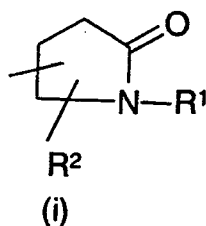
m) R^5 está representado por hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; o R^4 y R^5 pueden combinarse con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un resto heteroarilo o heterociclilo.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X^2 es hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que X^1 es trifluorometilo.

237

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, o 3 en el que A es



5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que n es 0, la unión éter se localiza en la posición 3, R² está enlazado a la posición 4 del anillo de pirrolidina, y R² está representado por dimetilo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 en la que R¹ está representado por alquilo inferior C₁-C₆.
7. 4-(1-propil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo, un enantiómero individual del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.
8. (+)-4-(1-Propil-4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidin-3-iloxi)-2-trifluorometil-benzonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 como medicamento.
10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8 en la fabricación de un medicamento para el exceso de sebo, acné, piel grasa, o alopecia.

232

11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para aliviar una afección seleccionada entre el grupo constituido por cánceres dependientes de
- 5 hormonas, hiperplasia benigna de la próstata, acné, hirsutismo, exceso de sebo, alopecia, síndrome premenstrual, cáncer de pulmón, pubertad precoz, osteoporosis, hipogonadismo, disminución de la masa muscular relacionada con la edad, y anemia.
- 10 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 mezclada con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 13. Una formulación farmacéutica tópica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para aplicación dérmica.
- 20 14. Un kit que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, envasado para distribución al por menor, que recomienda al consumidor cómo utilizar el compuesto para aliviar una afección seleccionada entre el grupo constituido por acné, alopecia, y piel grasa.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una nueva clase de benzonitrilos y a su uso como moduladores del receptor de andrógeno. Otros aspectos de la
5 invención se refieren al uso de estos compuestos para disminuir el exceso de las secreciones sebáceas y para estimular el crecimiento del cabello.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

FULLER, Grover F. Jr.
c/b LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS8260-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

MAR 27 2007

PCT

COPY

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

21.03.2007

Applicant's or agent's file reference
PC32803A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2006/001266

International filing date (day/month/year)
24.04.2006

Priority date (day/month/year)
05.05.2005

Applicant
Warner-Lambert Company LLC

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Siefert, Alexandra

Tel. +49 89 2399-2469



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

235

Applicant's or agent's file reference PC32803A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/IB2006/001266		International filing date (day/month/year) 24.04.2006	Priority date (day/month/year) 05.05.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D207/26				
Applicant Warner-Lambert Company LLC				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 2006-06-06		Date of completion of this report 21.03.2007		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Zellner, Armin Telephone No. +49 89 2399-0		



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2006/001266 236

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-85 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify):*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify):*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2006/001266 237

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 9

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 9 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2006/001266

238

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-8,10-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2006/001266

The following documents (D) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1: WO 03/093243 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 13 November 2003 (2003-11-13)
- D2: WO 2006/024942 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BARETT, STEPHEN, DOUGLAS; DU, DANIEL, YUNL) 9 March 2006 (2006-03-09)
- D3: WO 2006/006065 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BOYS, MARK, LAURENCE; DOWNS, VICTORIA, LEI) 19 January 2006 (2006-01-19)
- D4: WO 2006/018723 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BARVIAN, NICOLE, CHANTEL; DU, DANIEL, YUNL) 23 February 2006 (2006-02-23)
- D5: WO 2005/102990 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; DU, DANIEL, YUNLONG; HU, LAIN-YEN; LEFKER,) 3 November 2005 (2005-11-03)

The present application relates to 4-lactam benzonitriles and their use as androgen receptor modulators.

item III

For the assessment of the present claim 9 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

item V

1. Novelty (Art. 33(2) PCT)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

240
International application No.

PCT/IB2006/001266

The presently claimed compounds differ from compounds disclosed in D1 in e.g. the nature of the heterocycle and the linker between the said heterocycle and the phenyl moiety. Novelty for the presently claimed subject-matter can thus be acknowledged, the requirements of Art. 33(2) PCT are met.

2. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

With respect to D1 as most relevant state of the art, the technical problem to be solved can be seen as the provision of alternative compounds which can be used as androgen receptor modulators in order to treat alopecia. Applicant has shown that a number of the claimed compounds show affinity for the androgen receptor, the problem would thus appear to have been solved. The application thus meets the requirements of Art. 33(3) PCT as well.

3. Industrial applicability (Art. 33(4) PCT)

Can be acknowledged for claims 1-8 and 10-14.

item VI

Documents D2-D5 were published after the priority date of the present application but before its international filing date. Their content would be considered as forming part of the state of the art if the priority of the present application was found to be invalid. When entering the regional European phase, the said documents will also be considered for the question of novelty in case the priority of the present application is validly claimed.

item VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

291
International application No.

PCT/IB2006/001266

disclosed in document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

item VIII

The expression "lower" in claim 6 appears to be superfluous and contravenes the requirements of Art. 6 PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/001266

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/26 A61K31/4015 A61P5/28

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

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, BEILSTEIN Data, WPI 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 03/093243 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 13 November 2003 (2003-11-13) the whole document	1-14
P,Y	WO 2006/024942 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BARETT, STEPHEN, DOUGLAS; DU, DANIEL, YUNL) 9 March 2006 (2006-03-09) the whole document	1-14
P,Y	WO 2006/006065 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BOYS, MARK, LAURENCE; DOWNS, VICTORIA, LEI) 19 January 2006 (2006-01-19) the whole document	1-14
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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

29 September 2006

Date of mailing of the international search report

11/10/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zellner, Armin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2006/001266

243

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2006/018723 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BARVIAN, NICOLE, CHANTEL; DU, DANIEL, YUNL) 23 February 2006 (2006-02-23) the whole document	1-14
P,Y	WO 2005/102990 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; DU, DANIEL, YUNLONG; HU, LAIN-YEN; LEFKER,) 3 November 2005 (2005-11-03) the whole document	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2006/001266

Box 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:
Although claim 9 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
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:
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 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 all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers 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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2006/001266

295

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03093243	A	13-11-2003	AT 321756 T	15-04-2006
			AU 2003229658 A1	17-11-2003
			BR 0309579 A	01-03-2005
			CA 2483786 A1	13-11-2003
			DE 10218963 A1	20-11-2003
			DK 1501806 T3	29-05-2006
			EP 1501806 A1	02-02-2005
			ES 2256735 T3	16-07-2006
			JP 2005535584 T	24-11-2005
			MX PA04009571 A	11-01-2005
			PT 1501806 T	30-06-2006
WO 2006024942	A	09-03-2006	NONE	
WO 2006006065	A	19-01-2006	NL 1029457 A1	10-01-2006
WO 2006018723	A	23-02-2006	NONE	
WO 2005102990	A	03-11-2005	NONE	



No. 07-116469- -00000-0000

Fecha: 2007-11-02 16:06:41 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 245

O
A

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Felipe Noguera
Firma Responsable

Fecha 02 NOV. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia