

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 632**

51 Int. Cl.:

C07D 207/273 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 5/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07840712 .9**

96 Fecha de presentación: **07.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2049104**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54

Título: **Pirrolidinona anilinas como moduladores de los receptores de progesterona**

30

Prioridad:

09.08.2006 US 821841 P

45

Fecha de publicación de la mención BOP:

26.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

26.12.2012

73

Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH
STREET
PHILADELPHIA, PA 19102, US**

72

Inventor/es:

**WASHBURN, DAVID, G.;
THOMPSON, SCOTT, KEVIN;
HAMMOND, MARLYS;
FRAZEE, JAMES, S.;
HOANG, TRAM, H. y
JOHNSON, LATISHA, C.**

74

Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 632 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pirrolidinona anilinas como moduladores de los receptores de progesterona

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere pirrolidinona anilinas que son útiles como moduladores de los receptores de progesterona.

La endometriosis es una enfermedad caracterizada por el crecimiento del tejido endometrial (se denominan lesiones) en los sitios extrauterinos. Esta fijación de la lesión puede provocar dolor, dismenorrea, dispareunia y esterilidad. Se estima que a más del 80% de las pacientes que presentan dolor pélvico crónico eventualmente se les diagnostica endometriosis. La prevalencia de la enfermedad es aproximadamente 7-10% de mujeres con edad reproductora con un incremento del riesgo de asociación familiar de 10 veces. El diagnóstico definitivo se alcanza solamente con una laparoscopia, pero típicamente hay una demora de aproximadamente diez años entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico definitivo. Coherente con sus orígenes uterinos, se cree que las lesiones del endometrio dependen de los estrógenos; en consecuencia, las terapias que antagonizan funcionalmente la producción o acción de los estrógenos, como los fármacos que contienen moduladores de los receptores de progesterona (PR), son eficaces para aliviar los síntomas. Las metas terapéuticas actuales incluyen reducir el dolor con agentes antiinflamatorios y suspensión del ciclo ovárico usando fármacos de modulación hormonal.

Otra enfermedad que se cree que responde hormonalmente a los estrógenos es el liomioma uterino (fibroma uterino), que se presenta como tumores benignos del músculo liso uterino principalmente en mujeres en edad reproductora. Los fibromas uterinos ocurren en índices de 20-25% y son la indicación principal de histerectomías. Los síntomas más comunes son menorragia, dolor/malestar pélvico, síntomas de compresión de la vejiga y el intestino, y posiblemente esterilidad. Los tratamientos médicos para los liomiomas consisten en aquellos comúnmente prescritos para la endometriosis, siendo más comunes los tratamientos que contienen moduladores del receptor de progesterona debido a seguridad, tolerabilidad, facilidad de uso y costo.

El desarrollo de fármacos en su mayoría se ha centrado en la modulación por el agonismo o antagonismo total de los receptores de progesterona. Por ejemplo, las progestinas son moléculas que interactúan con el receptor de progesterona para activar o reprimir la expresión génica en células diana en un modo que se supone es del tipo progesterona. Si bien las progestinas se usan en la anticoncepción oral, la terapia hormonal y el tratamiento de trastornos reproductivos, como la endometriosis y los liomiomas, estos agentes causan una diversidad de efectos adversos, que incluyen metrorragia intraterapéutica, cambios de ánimo, acné, aumento de peso y dolor mamario. Paradójicamente, se han sugerido las antagonistas de los receptores de progesterona tales como mifepristona como terapias potenciales, pero los datos se limitan a unos pocos pacientes y no existen ensayos aleatorizados controlados por placebo.

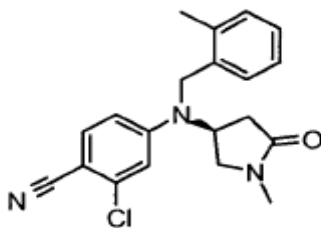
D.DeManno et al. (*Steroids* 68 (2003) 1019-1032), informa que el asoprisnil es un modulador de los receptores de progesterona con actividades agonistas/antagonistas mixtas. Si bien la eficacia del agente en el tratamiento de la endometriosis o los fibromas uterinos no es segura, los primeros datos de mujeres sanas indican que el agente induce atrofia endometrial y amenorrea, lo que sugiere una acción predominantemente antagonista de los receptores de progesterona en seres humanos. Desafortunadamente, los antagonistas de PR tales como RU-486 tienden a ser abortifacientes.

Por consiguiente, sería conveniente descubrir una forma de suprimir el crecimiento endométrico dependiente de estrógenos y simultáneamente reducir los efectos sistémicos asociados con la terapia actual moduladora de los receptores de progesterona.

El documento WO2005/085185 describe anilinas no esteroideas que son moduladores de andrógeno, glucocorticoide, mineralcorticoide, y receptores de progesterona, y procedimientos para hacer y usar tales compuestos.

Sumario de la invención

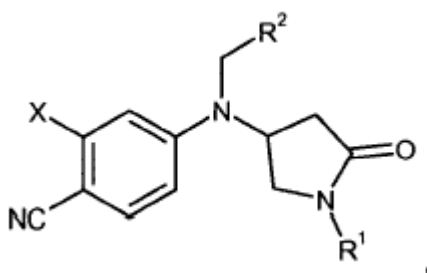
En un primer aspecto, la presente invención provee un compuesto que es 2-cloro-4-[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil][(2-metilfenil)metil]amino}benzonitrilo



El compuesto de la presente invención es útil como un modulador del receptor de progesterona.

Descripción detallada de la invención

Las pirrolidinona anilinas pueden estar representadas por la siguiente fórmula:



5

o su sal farmacéuticamente aceptable;

en la que X es H, halo o CF₃;

10 R¹ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonil-(CH₂)_o-, alquil C₁-C₆-carboniloxi-(CH₂)_p-, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₅, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquil-(CH₂)_m-, alquil C₁-C₆-heterocicloalquil-(CH₂)_m-, -CH₂CF₃, alquil C₁-C₆-carbonil-(CH₂)_o-, alqueno C₃-C₄, naftilo, -(CH₂)_m-heteroaril-(R³)_n o -(CH₂)_m-fenil-(R³)_n; y

R² es alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonil-alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, heterocicloalquilo, alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo, alqueno C₂-C₄, naftilo, -heteroaril-(R³)_n o -fenil-(R³)_n;

15 en la que m es un número entero entre 0 y 6; n es un número entero entre 0 y 5; o es un número entero entre 1 y 6; p es un número entero entre 2 y 6;

en la que cada R³ es independientemente alquilo C₁-C₆, F, Cl, Br, CF₃, alcoxi C₁-C₆, dimetilamino, alqueno C₂-C₄ o CN, o donde 2 de los grupos R³, junto con el anillo heteroaril al que están unidos, forman un anillo condensado; y donde cada R³ es independientemente alquilo C₁-C₆, F, Cl, Br, CF₃, alcoxi C₁-C₆, dimetilamino, alqueno C₂-C₄ o CN, o donde 2 de los grupos R³, junto con el anillo fenilo al que están unidos, forman un anillo bicíclico condensado.

20 Tal como se emplea en la presente memoria, "alquilo C₁₋₆" se refiere a un radical de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo *n*-hexilo y sus isómeros.

25 Los ejemplos de grupos alcoxi C₁-C₆ adecuados incluyen grupos metoxi y etoxi; los ejemplos de grupos alcoxi C₁-C₆-carbonil-(CH₂)_o- adecuados incluyen grupos -C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃ y -CH₂CH₂C(O)O- *t*-butilo; un ejemplo de un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo-C₁-C₆ adecuado es CH₃OCH₂- (metoximetilo); los ejemplos de grupos alquil C₁-C₆-carboniloxi-(CH₂)_p incluyen CH₃CH₂C(O)OCH₂CH₂- y CH₃C(O)OCH₂CH₂-; los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃-C₆ adecuados incluyen grupos ciclopentilo y ciclohexilo; un ejemplo de un grupo cicloalqueno C₃-C₆ adecuado es ciclohexenilo.

30 Tal como se emplea en la presente memoria, "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo de 3-6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen grupos piperidinilo, pirrolidinilo, pirazinilo, morfolino y 1,3-dioxolan-2-ilo.

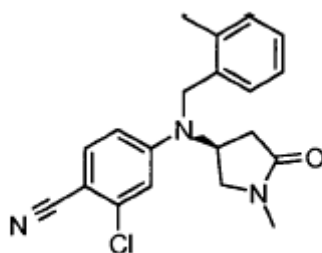
35 De modo similar, "alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo con un grupo alquilo C₁-C₆. Un ejemplo de un grupo alquil C₁-C₆-heterocicloalquilo es N-metilpiperidinilo. De modo similar, un ejemplo de un grupo heterocicloalquil-(CH₂)_m- es piperidinil-CH₂-, y un ejemplo de un grupo alquil C₁-C₆-heterocicloalquil-(CH₂)_m- es CH₃-piperidinil-CH₂-.

El término "heteroarilo" se usa en la presente memoria para describir un grupo aromático que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen piridinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirimidinilo y benzotiadiazolilo. Los grupos heteroarilo y fenilo pueden también estar sustituidos como se describe en la presente memoria. Heteroarilo también incluyen más de un grupo heteroarilo, por ejemplo, grupos piridiniltienilo y metoxipiridiniltienilo.

Alquenilo C₃₋₄ se refiere a grupos alilo, isopropenilo, -CH₂CH=CHCH₃ y -CH₂CH₂CH=CH₂.

Cuando R² es heteroaril-(R³)_n o fenil-(R³)_n y n es 2 ó 3, dos de los grupos R³ o R^{3'} pueden, junto con los grupos heteroarilo o fenilo respectivamente a los cuales están unidos, formar un grupo condensado. Los ejemplos de dichos grupos bicíclicos condensados incluyen grupos benzodioxinilo y benzodioxolilo.

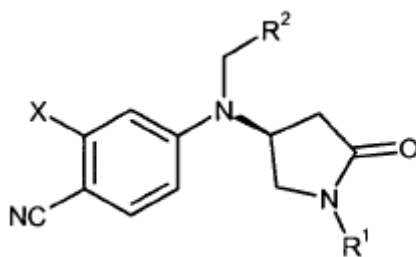
La presente invención es un compuesto que es 2-cloro-4-[[[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]][(2-metilfenil)metil]amino]benzonitrilo



El término "Cl₅₀" se usa en la presente para referirse a la concentración molar de un compuesto requerido para inhibir la unión de 50% de Fluormone PL Rojo al receptor de progesterona. Además, pCl₅₀ es el logaritmo negativo del Cl₅₀ molar.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales formadas por adición de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; o por la adición de un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico o ácido tartárico.

Las pirrolidinona anilinas pueden existir como isómeros ópticos que incluyen diastereoisómeros y enantiómeros, y mezclas de isómeros en todas las relaciones que incluyen mezclas racémicas. De hecho, las pirrolidinona anilinas pueden ser un compuesto de la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable; en la que R¹, R² y X son tal como se definió previamente.

En otro aspecto, la presente invención es un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto es 2-cloro-4-[[[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]][(2-metilfenil)metil]amino]benzonitrilo;

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición se puede formular para administración por cualquier ruta, tal como oral, tópica o parenteral. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, cremas o preparaciones líquidas, tales como disoluciones o suspensiones parenterales estériles u orales.

Ensayos biológicos

Abreviaturas:

HATU - Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio

DMA - N,N-dimetilacetamida

5 NMM - N-Metilmorfolina

NMO - óxido de N-metilmorfolina

HMDS - Hexametildisilazano

CDI – Carbonil diimidazol

CBz - C₆H₅OC(O)-

10 Acquest/Biosystems es una lectora de modos múltiples (lectora FP); CHAPS se refiere a 3-colamidopropil-dimetilamonio1-propanosulfonato; DTT se refiere a ditioneitol.

Ensayo de unión al PR - El ensayo se realizó de acuerdo con el protocolo de los fabricantes (Kit de ensayo competidor de PR, Rojo - (Invitrogen, Carlsbad, CA - Producto No. P2962)) con leves modificaciones. En síntesis, se disolvieron Dominio de Unión al Ligando-PR 40 nM, Fluormone PL Rojo 2 nM y DTT 1mM DTT y se mezclaron en
15 tampón de PR ROJO completo enriquecido con CHAPS 2mM. Se dispensaron 10 µL de la mezcla a cada pocillo de placas Greiner de volumen bajo, que contenían los compuestos en la concentración requerida. Las placas se centrifugaron durante 1 min a 200 g, se cubrieron para proteger los reactivos de la luz, y luego se incubaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Las placas se leyeron en un sistema de detección Acquest™ Ultra High Throughput Screening Assay (marca de LJL Biosystems, Sunnyvale, CA) usando una
20 excitación de 530-25 nm y un filtro de interferencia de emisión de 580-10 nm y un espejo dicróico de 561 nm.

Análisis de los Datos

Todos los datos se normalizaron a la media de 16 pocillos altos y 16 pocillos bajos en cada placa. Se aplicó luego un ajuste de curvas de cuatro parámetros de la siguiente forma

$$y = \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

25 En la que a es el mínimo, b es la pendiente Hill, c es XC50 y d es el máximo. Los datos se presentan como el pCl₅₀ de la media con desviación estándar de la media de experimentos n.

Métodos de uso

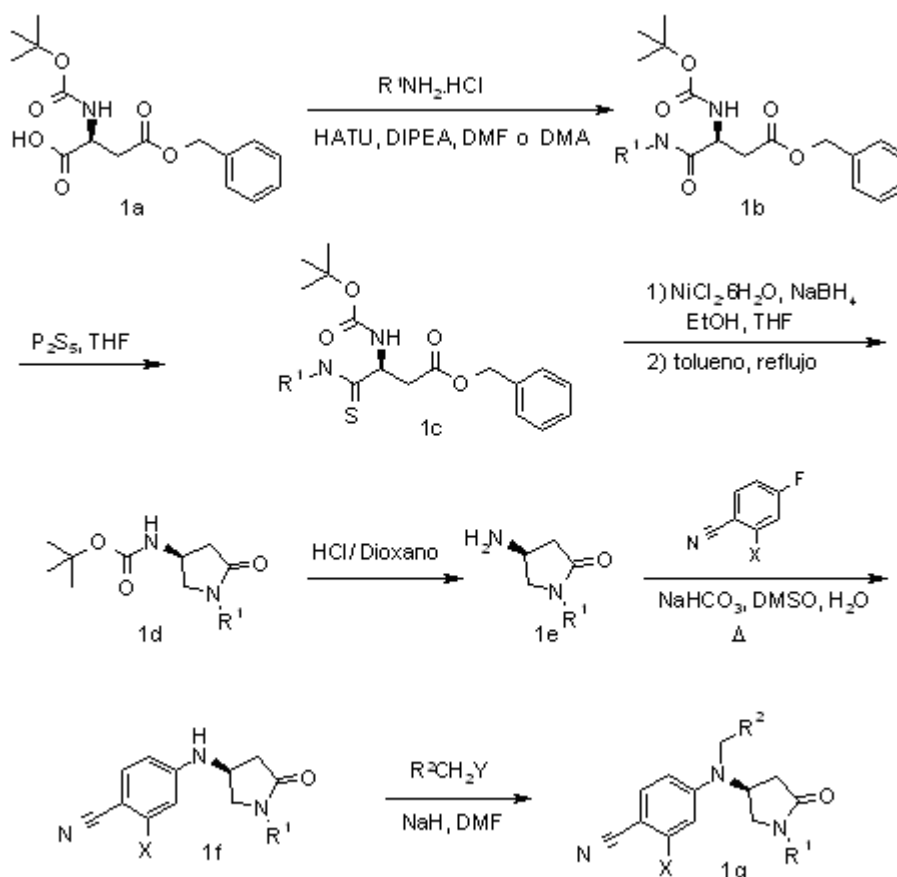
30 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad o afección asociada con la endometriosis, fibromas uterinos, dismenorrea, menorragia, parto prematuro y esterilidad. Los compuestos también pueden ser útiles como anticonceptivos o para terapia de hormonas.

Por consiguiente, la presente invención se refiere también a un método para tratar a un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o su sal, o su solvato, o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable para tratar la endometriosis o el fibroma uterino.

Preparación de los compuestos

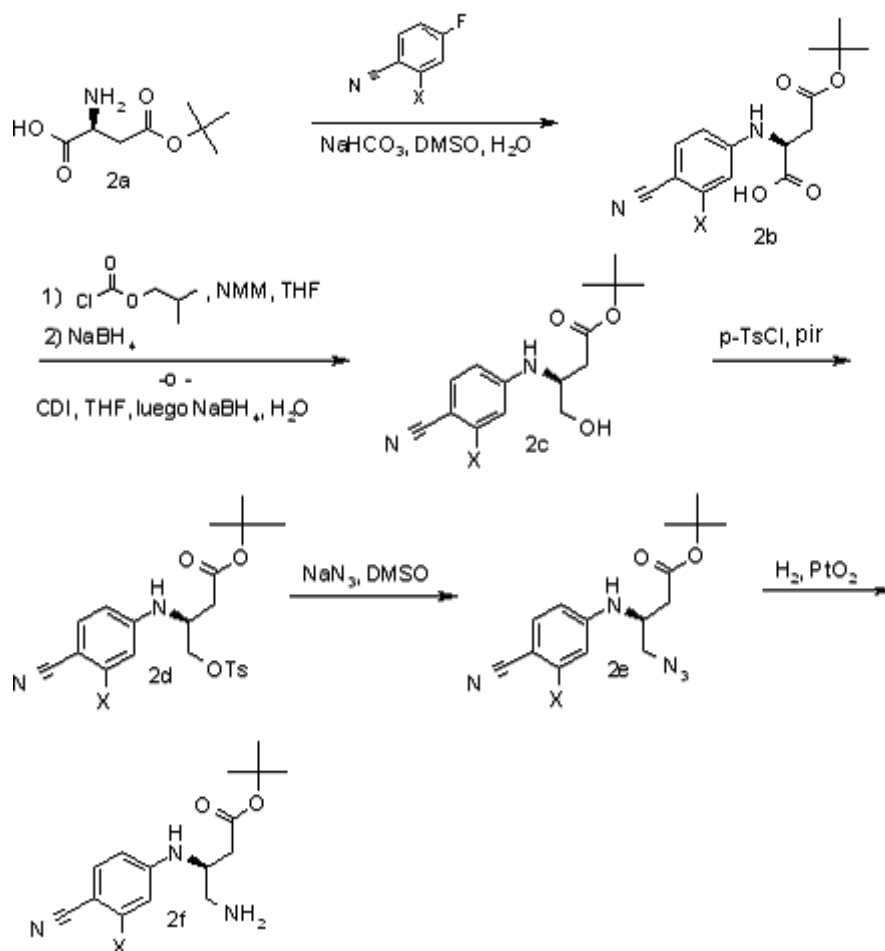
35 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una diversidad de maneras. Por ejemplo, en un primer método, el aminoácido **1a** puede convertirse a la amida **1b** (Esquema 1). El tratamiento de **1b** con P₂S₅ produce la tioamida deseada **1c**. La reducción selectiva de la tioamida **1c** conduce a la amina secundaria correspondiente que tras el reflujo en tolueno se cicla a la pirrolidinona **1d**. La escisión ácida de la Boc-amina **1d** produce la amina primaria **1e** que luego se puede someter a un desplazamiento de aril fluoruro para formar la anilina **1f**. El tratamiento subsiguiente de **1f** con NaH y un electrófilo (R²CH₂Y, donde Y es ventajosamente Br o I) proporciona el producto deseado **1g**.
40

Esquema 1



Esquema 2

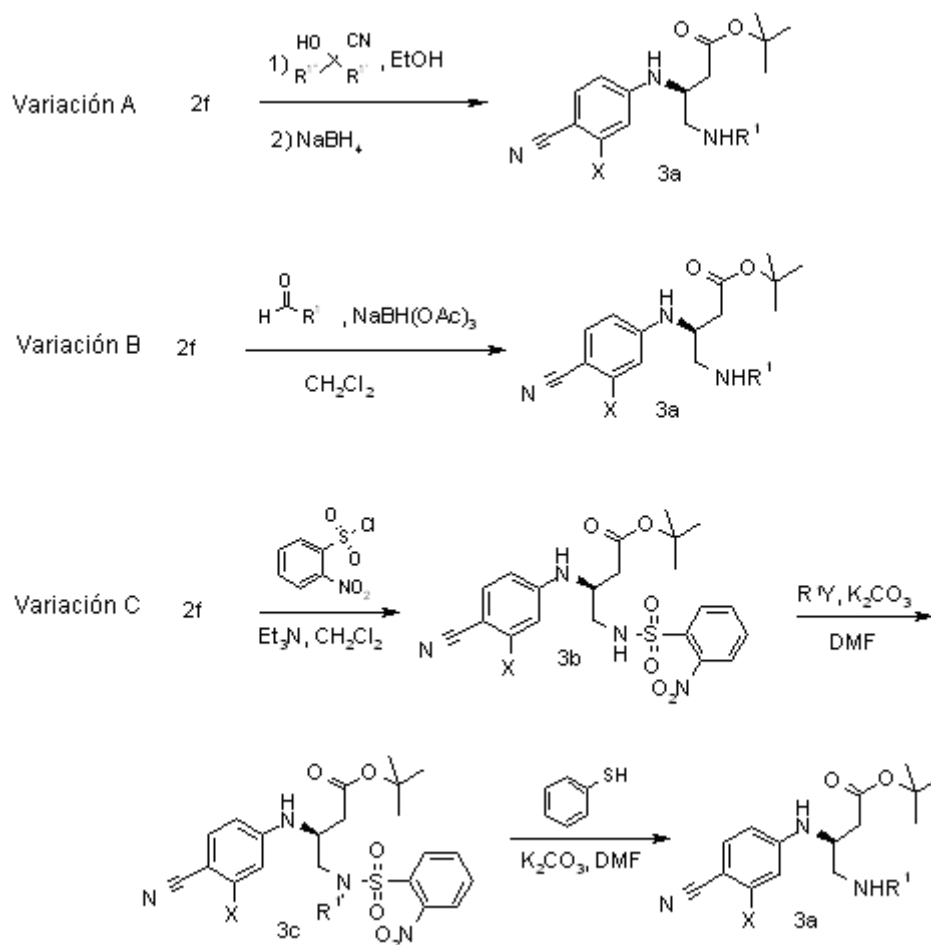
5 En un segundo método para preparar las pirrolidinonas deseadas, la anilina **2b** se puede preparar por desplazamiento de un aril fluoruro con un aminoácido **2a** (Esquema 2). El ácido **2b** puede luego reducirse al alcohol **2c** usando dos procedimientos diferentes, como se muestra. El alcohol **2c** puede luego tosilarse para formar **2d**. El tratamiento de **2d** con azida de sodio provee la azida **2e** que puede luego reducirse bajo condiciones de hidrogenación para proporcionar la amina primaria deseada **2f**.



La amina primaria **2f** puede sustituirse de acuerdo con el Esquema 3. Por ejemplo, en la Variación A, **2f** puede hacerse reaccionar con una cianohidrina, donde R^1 y $\text{R}^{1'}$ son cada uno independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y R^1 es $\text{CHR}^1\text{R}^{1'}$, y en presencia de NaBH_4 para formar **3a**. El compuesto **3a** puede también prepararse por la aminación reductiva de **2f** con un aldehído y $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$.

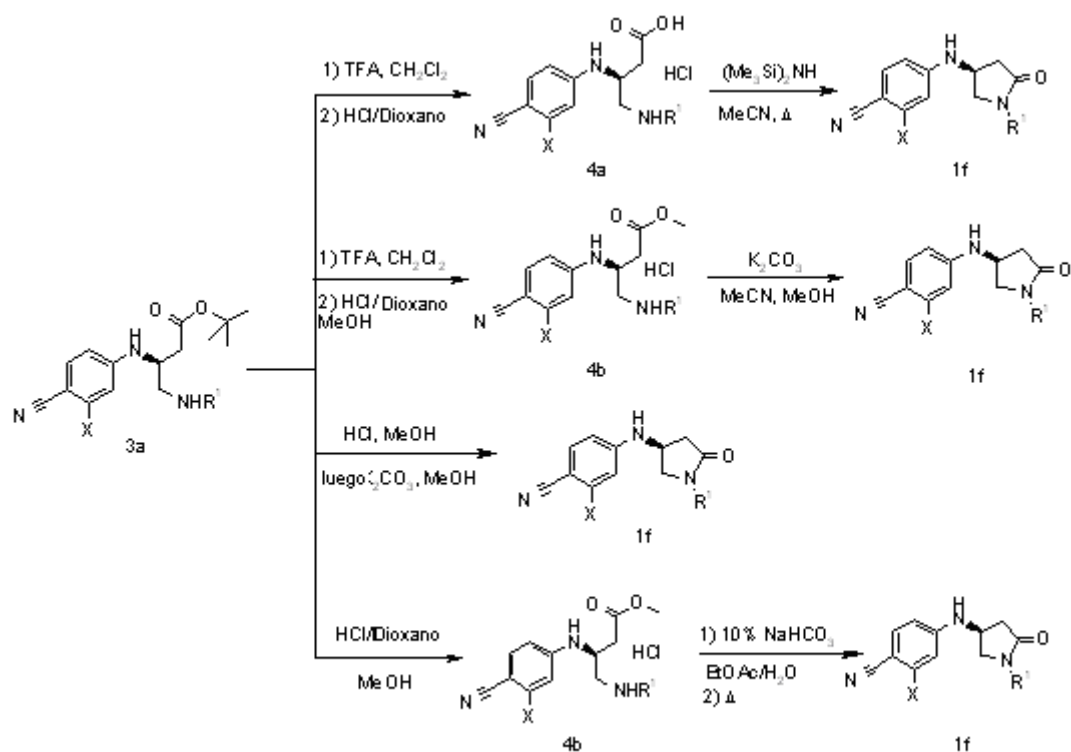
El grupo amino de **2f** puede sustituirse con R^1 de acuerdo con la Variación C, donde **2f** se convierte primero a la sulfonamida **3b**. La sulfonamida puede alquilarse para formar **3c** (Y = grupo saliente), que puede convertirse a la amina secundaria deseada **3a**.

Esquema 3



La amina secundaria **3a** puede convertirse a la pirrolidinona deseada por una diversidad de métodos, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 4. Por ejemplo, el éster *t*-butílico **3a** se puede escindir bajo condiciones ácidas para formar una sal de TFA, que luego puede convertirse a la sal de HCl **4a**. El tratamiento de **4a** con hexametildisilazano bajo condiciones térmicas puede proporcionar la pirrolidinona ciclada **1f**, que puede posteriormente tratarse con NaH y un electrófilo para proveer el producto deseado **1g** (como se muestra en el Esquema 1). Alternativamente, **3a** puede escindirse bajo condiciones ácidas y luego convertirse directamente al éster metílico **4b**. El éster metílico **4b** puede ciclarse bajo condiciones básicas diferentes para formar **1f**, que puede convertirse a **1g** (como se muestra en el Esquema 1).

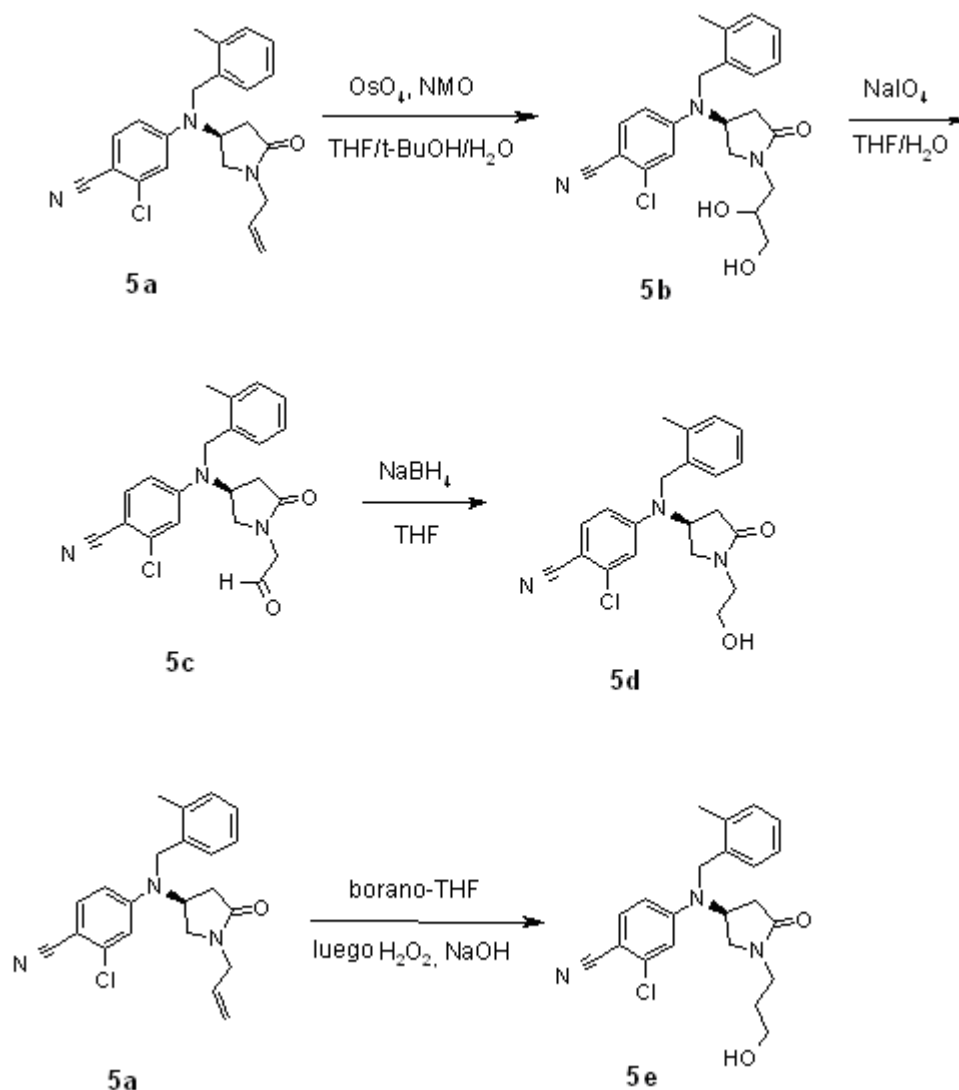
Esquema 4 (Método 2 cont.)



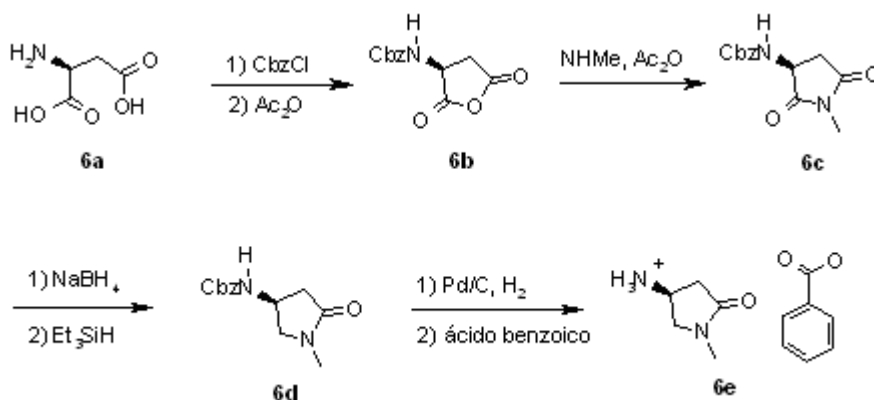
La pirrolidinona sustituida con alilo **5a** puede convertirse al diol **5b** vía OsO_4 y NMO. **5b** puede luego escindirse al aldehído **5c** que se reduce directamente al alcohol deseado **5d**. Además, el tratamiento de **5a** con borano-THF proporciona el alcohol **5e**.

5

Esquema 5



Una ruta alternativa al núcleo de pirrolidinona se describe en el Esquema 6. El ácido aminosuccínico **6a** puede protegerse con un grupo Cbz, luego condensarse al anhídrido **6b**. El anhídrido **6b** puede luego convertirse a la imida **6c** por reacción con metilamina y anhídrido acético. La imida **6c** puede luego convertirse a través de reducción selectiva a la pirrolidinona **6d**, que puede desprotegerse bajo condiciones de hidrogenación, luego convertirse a la sal del ácido benzoico de la pirrolidinona **6e**. La sal de pirrolidinona **6e** puede convertirse a los compuestos de la presente invención, como se muestra en el Esquema 1.

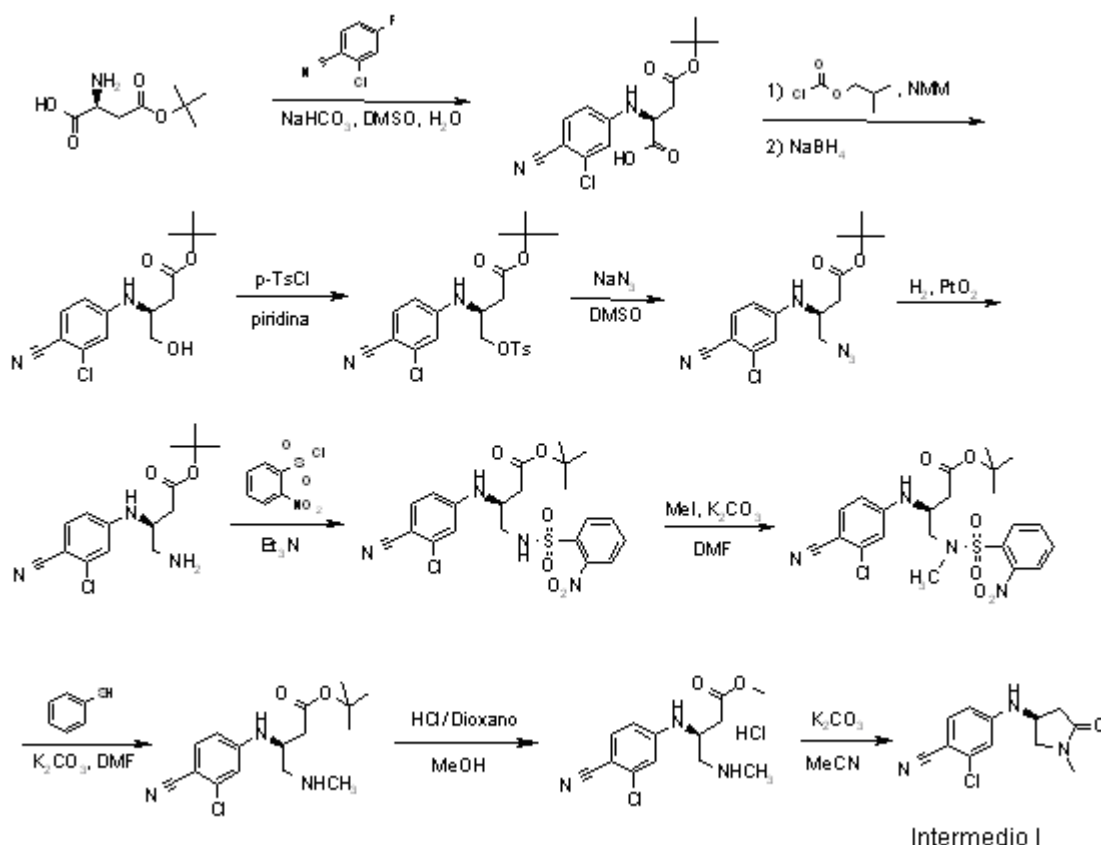


Parte experimental

Los siguientes ejemplos sólo tienen fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Usando el ensayo anteriormente descrito, todos estos ejemplos exhiben un Cl_{50} de menos de 10 μ M.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (^1H RMN) se registraron a 400 MHz, y los cambios químicos se informaron en partes por millón (δ) hacia abajo del campo del patrón interno de tetrametilsilano (TMS). Las abreviaturas de los datos de RMN son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, ap = aparente, a = ancho. J indica la constante de acoplamiento de RMN medida en hercios. $CDCl_3$ es deuteriocloroformo, $DMSO-d_6$ es hexadeuteriodimetilsulfóxido y CD_3OD o d_4 - CH_3OH es tetradeuteriometanol. Los espectros de masas se obtuvieron usando electropulverización (ES) o técnicas de ionización química por presión atmosférica (APCI). Para la cromatografía de capa fina se usaron placas de capa fina E. Merck Silica Gel 60 F-254. La cromatografía flash se llevó a cabo en gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (malla 230-400) o en el sistema de purificación ISCO Combi-flash usando cartuchos de gel de sílice pre-rellenos. La HPLC preparativa se realizó usando sistemas de cromatografía Gilson que usan una columna de 30 x 100 mm Xterra Prep RP a un caudal de 40 mL/min. El sistema disolvente utilizado fue un gradiente variable de 18% a 90% acetonitrilo/agua que usa bien 0,1% TFA o hidróxido de amonio para ajustar el pH hasta 10. Celite® es un auxiliar de filtro compuesto por ácido-sílice diatomácea lavada, y es marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado.

Intermedio 1: 2-Cloro-4-[[[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo



a) Ácido (2S)-2-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]-4-oxobutanoico

Se agitaron 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (2,13 g, 13,8 mmol), ácido (2S)-2-amino-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]-4-oxobutanoico (2,6 g, 13,8 mmol) y $NaHCO_3$ (3,5 g, 41,4 mmol) en $DMSO$ (70 mL) y H_2O (10 mL) a 95 °C durante 15 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 mL) y se lavó con Et_2O (100 mL). La capa de H_2O se acidificó hasta el punto medio de Congo Rojo y se extrajo con Et_2O (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O , se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proveer el compuesto del título (3,59 g, 80%) como una espuma. ^1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 1,45 (9H, s), 2,89 (2H, m), 3,54 (1H, m), 4,42 (1H, m), 6,55 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 6,70 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J=8,4$ Hz). LC-MS(ES) m/e 325,4 (M+H) $^+$.

b) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-hidroxi-butanoato

Se añadió gota a gota una disolución de isobutil cloroformato (2,01 g, 14,8 mmol) en THF (5 mL) a una disolución de ácido (2S)-2-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]-4-oxobutanoico (4,57 g, 14,1 mmol) y NMM (1,56 g, 15,5 mmol) en THF (50 mL) a -10 °C. Después de agitar durante 30 min, la reacción se filtró a través de una almohadilla Celite y el filtrado se enfrió hasta -10 °C. Al filtrado frío se le añadió lentamente una disolución de NaBH₄ (0,80 g, 21 mmol) en H₂O (10 mL) y la disolución de reacción se agitó a -10 °C durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se enfrió rápidamente con NH₄Cl acuoso y se extrajo con Et₂O (2x). Los extractos orgánicos se lavaron con 5% Na₂CO₃, HCl 0,1N frío y H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó vía cromatografía en columna sobre gel de sílice con 0% MeOH en CH₂Cl₂ en gradiente hasta 3% MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar el producto del título (2,83 g, 64%) como un sólido. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 2,61 (2H, m), 3,79 (2H, d, J = 4,4 Hz), 3,93 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz). LC-MS (ES) m/e 311,5 (M+H)⁺.

c) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]butanoato

Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (18,2 g, 96 mmol) en porciones a una disolución enfriada con hielo de 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-hidroxi-butanoato (27,0 g, 87 mmol) en piridina (75 mL). Después de agitar a 0 °C durante 15 min, se quitó el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se vertió en hielo agitado/H₂O (400 mL). Cuando el producto se solidificó, se filtró, y el sólido se lavó bien con H₂O. El sólido se disolvió en EtOAc (350 mL) y se lavó sucesivamente con H₂O, ácido cítrico acuoso y H₂O. La disolución de EtOAc se trató con carbón, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. El producto bruto se trituró con una mezcla de Et₂O (150 mL) y éter de petróleo (50 mL) para proporcionar el producto puro (35,0 g, 87%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,42 (9H, s), 2,47 (3H, s), 2,60 (2H, m), 4,04 (1H, m), 4,22 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,35 (3H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,4 Hz). LC-MS (ES) m/e 465,3 (M+H)⁺.

d) 1,1-Dimetiletil (3S)-4-azido-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]butanoato

Se agitaron 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]butanoato (35,0 g, 76 mmol) y azida de sodio (9,83 g, 150 mmol) en DMF (150 mL) a 65 °C durante 2,25 h. Después de enfriar, la reacción se diluyó con H₂O frío (500 mL) y se extrajo con Et₂O (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (3x), se trataron con carbón y se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en una cantidad pequeña de Et₂O y se filtró a través de un tampón corto de gel de sílice. La evaporación del filtrado proporcionó el compuesto del título (26,9 g, >100%) como un aceite. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 2,58 (2H, m), 3,56 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,99 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 8 Hz), 6,99 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz). LC-MS (ES) m/e 336,3 (M+H)⁺.

e) 1,1-Dimetiletil (3S)-4-amino-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]butanoato

Se redujo PtO₂ (0,98 g) en EtOH (100 mL) con H₂ (40psi, 2,76 bares) en un agitador Parr durante 20 minutos. A esta mezcla se le añadió una disolución de 1,1-dimetiletil (3S)-4-azido-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]butanoato (25,5 g, 76 mmol) en EtOH (100 mL) y la reacción se agitó en un agitador Parr bajo H₂ (35psi) durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla Celite y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con Et₂O (75 mL), se enfrió y se filtró para proveer el producto del título (19,8 g, 84%). ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 1,39 (9H, s), 2,39 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,73 (1H, m), 2,79 (1H, m), 3,97 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 8 Hz), 6,84 (1H, s), 7,44 (1H, d, J = 8,8 Hz). LC-MS (ES) m/e 310,6 (M+H)⁺.

f) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(2-nitrofenil)sulfonil]amino]butanoato

Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (14,15 g, 64 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) durante 20 min a una disolución enfriada con hielo de 1,1-dimetiletil (3S)-4-amino-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]butanoato (19,8 g, 64 mmol) y Et₃N (6,5 g, 64 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se lavó con H₂O y HCl 0,1 N frío. La capa orgánica se secó sobre CaCl₂, se filtró y se concentró. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

g) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-{metil[(2-nitrofenil)sulfonil]amino}butanoato

Se agitó una mezcla del 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(2-nitrofenil)sulfonil]amino]butanoato bruto de la etapa anterior, MeI (18,2 g, 128 mmol) y K₂CO₃ (malla 325, 17,7 g, 128 mmol) en DMF (100 mL) a temperatura ambiente durante 70 min. La reacción se diluyó con H₂O (200 mL) y se extrajo con Et₂O (3x). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O (2x), se secaron sobre CaCl₂, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

h) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato

El 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-{metil[(2-nitrofenil)sulfonil]amino}butanoato bruto de la etapa anterior (31,8 g), hidrosulfuro de fenilo (1,5 equiv., 10,32 g, 94 mmol) y K₂CO₃ (malla 325, 3 equiv., 25,9 g, 188

mmol) en DMF (100 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (300 mL) y se extrajo con Et₂O (4x). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O y se secaron con Na₂CO₃ acuoso al 10% y se concentraron para dar el producto del título que se contaminó con el producto secundario 2-nitrofenil fenil sulfuro (31,7 g). Este producto contaminado se usó directamente en la siguiente etapa.

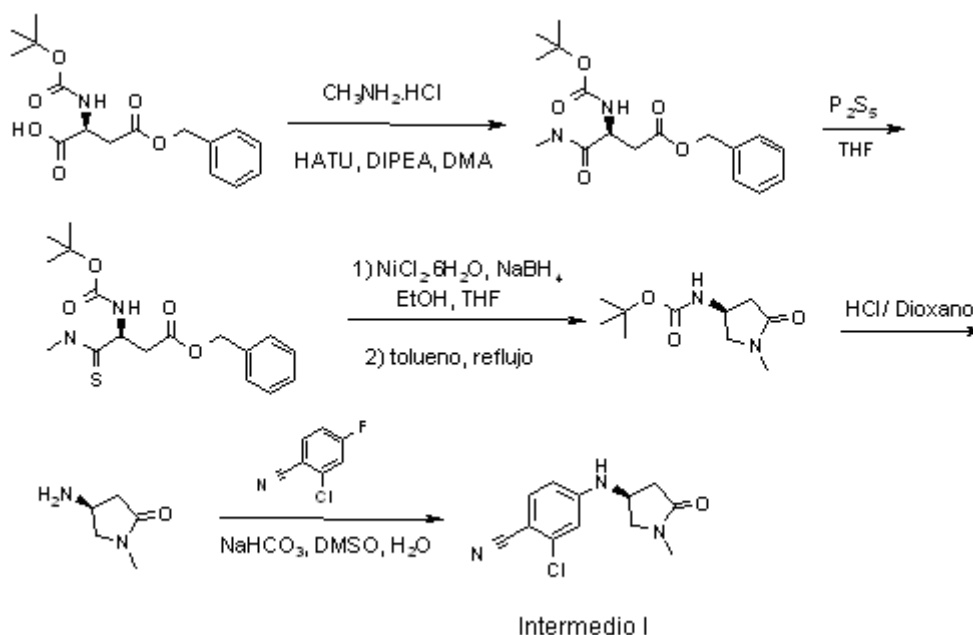
5 i) Metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato, hidrocloreuro

Se disolvió el 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato de la etapa anterior (31,4 g) en una mezcla de MeOH (100 mL) y HCl 4N/dioxano (30 mL) y se calentó hasta 60 °C durante 1,25 h. Los disolventes se concentraron hasta una suspensión, se añadió Et₂O (200 mL), el sólido se filtró, se lavó bien con Et₂O para dar el compuesto del título (15,6 g).

10 j) 2-Cloro-4-[[[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo

Se calentó una mezcla de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato, hidrocloreuro (15,6 g, 49 mmol) y K₂CO₃ (malla 325, 15,0 g, 110 mmol) en MeCN (120 mL) y MeOH (30 mL) agitando a 68 °C durante 20 min. Los disolventes se evaporaron y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x), los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. El producto bruto (10,3 g) se trituró con Et₂O, se enfrió y el sólido se filtró para dar el compuesto del título (9,93 g, 81%). LC-MS (ES) m/e 250 (M+H)⁺.

Ruta alternativa al Intermedio 1: 2-Cloro-4-[[[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo



a) Fenilmetil N²-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-N¹-metil-L-α-asparaginato

20 Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (15,10 g, 116,8 mmol) y HATU (10,77 g, 28,34 mmol) a una suspensión de Boc-Asp-(OBzl)-OH (7,61 g, 23,54 mmol) e hidrocloreuro de metilamina (5,03 g, 74,50 mmol) en DMA (31 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lavó con H₂O varias veces, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice con 0% MeOH en CH₂Cl₂ con un gradiente hasta 4% MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar el producto del título (6,2 g, 78%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1,471 (9H, s), 2,730 (1H, m), 2,818 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,120 (1H, m), 4,520 (1H, s), 5,156 (2H, m), 5,660 (1H, s), 6,430 (1H, s), 7,378 (5H, m). LC-MS (ES) m/e 337,2 (M+H)⁺.

b) Fenilmetil (3S)-3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-4-(metilamino)-4-tioxobutanoato

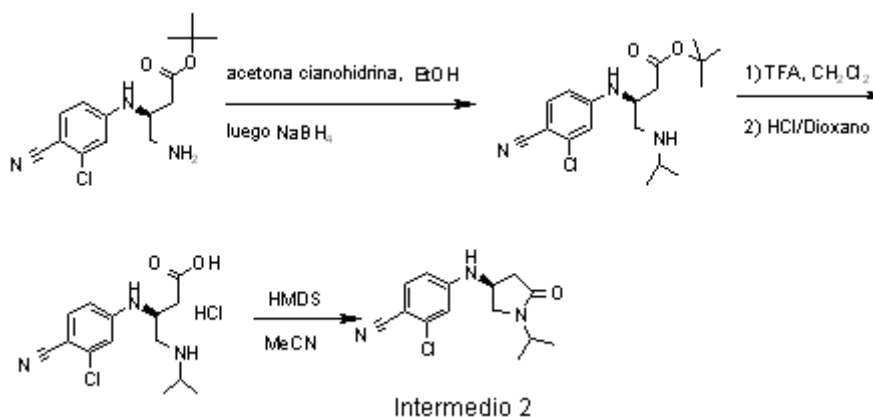
30 Se disolvieron fenilmetil N²-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-N¹-metil-L-α-asparaginato (4,20 g, 12,48 mmol) y pentasulfuro de fósforo (3,33 g, 7,49 mmol) en THF (105 mL) y los reactivos se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió NaHCO₃ saturado y la reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂:Et₂O (1:1) y se filtró a través de una columna de gel de sílice para dar el producto del título (3,3 g, 75%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1,461 (9H, s), 2,960 (1H, m), 3,149 (3H, d, J = 5,2 Hz), 3,270 (1H, m), 4,820 (1H, s), 5,137 (2H, m), 5,770 (1H, s), 7,374 (5H, m), 8,380 (1H, s). LC-MS (ES) m/e 353,6 (M+H)⁺.

c) 1,1-Dimetiletil [(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]carbamato

Se añadió NaBH_4 (2,7 g, 74,23 mmol) en porciones a una disolución enfriada con hielo de fenilmetil (3S)-3-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)amino)-4-(metilamino)-4-tioxobutanoato (3,3 g, 9,36 mmol) y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5,1 g, 21,62 mmol) en THF (50 mL) y EtOH (50 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla negra resultante se filtró luego a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró. A este residuo se le añadió tolueno (15 mL) y la disolución se sometió a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se concentró y purificó por cromatografía de gel de sílice con 0% MeOH en CH_2Cl_2 en un gradiente hasta 10% MeOH en CH_2Cl_2 para dar el producto del título (0,96 g, 48%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,466 (9H, s), 2,270 (1H, dd, $J=16$ Hz, 4 Hz), 2,770 (1H, m), 2,874 (3H, s), 3,260 (1H, dd, $J=8$ Hz, 4 Hz), 3,720 (1H, m), 4,310 (1H, s), 4,820 (1H, s). LC-MS (ES) m/e 215,2 (M+H)+.

d) 2-Cloro-4-(((3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil)amino)benzonitrilo

Se suspendió 1,1-dimetiletil [(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]carbamato (0,96 g, 4,5 mmol) en HCl 4N en dioxano (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en DMSO (27 mL) y H_2O (3 mL). A esta disolución se le añadieron 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (0,77 g, 4,90 mmol) y NaHCO_3 (1,89 g, 22,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre H_2O y EtOAc, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice con 0% MeOH en CH_2Cl_2 con un gradiente hasta 5% MeOH en CH_2Cl_2 para proporcionar el producto del título (0,598 g, 53%) como un sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 2,350 (1H, m), 2,914 (4H, m), 3,305 (1H, m), 3,825 (1H, m), 4,200 (1H, m), 4,835 (1H, d, $J=6,8$ Hz), 6,492 (1H, dd, $J=8,4$ Hz, 2,4 Hz), 6,626 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,454 (1H, d, $J=8,4$ Hz). LC-MS(ES) m/e 250,0 (M+H)+.

Intermedio 2: -Cloro-4-(((3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil)amino)benzonitrilo

a) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-metiletil)amino]butanoato

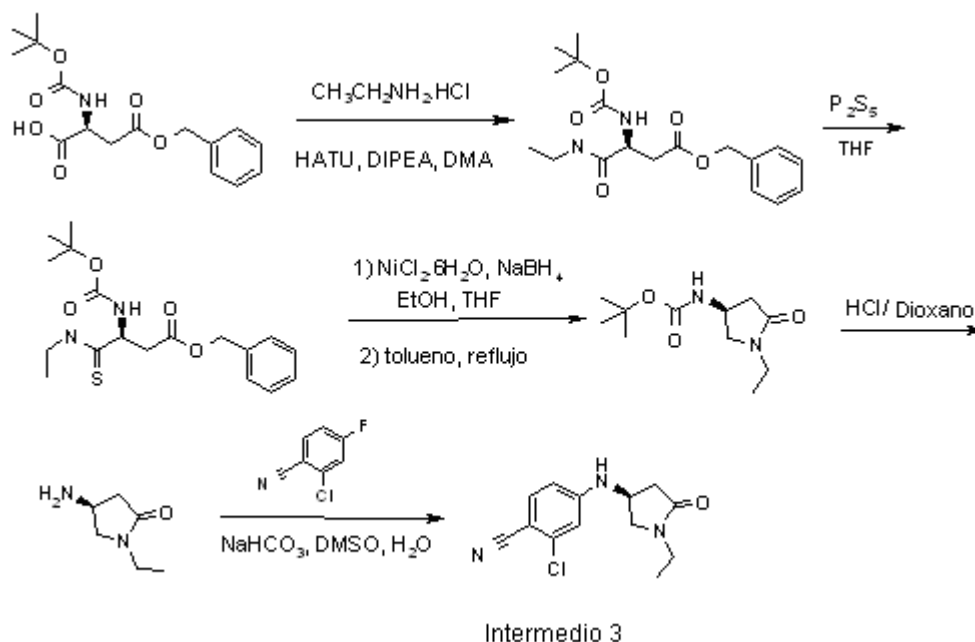
Se agitó una mezcla de 1,1-dimetiletil (3S)-4-amino-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]butanoato (0,309 g, 1 mmol), acetona cianohidrina (0,1 g, 1,18 mmol) y tamices moleculares 4Å en EtOH (5 mL) a 60 °C durante 6 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se trató con NaBH_4 (cantidad en exceso) y se agitó durante 2,5 h. La reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con Et_2O (2x). Los extractos orgánicos se lavaron con H_2O (2x), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proveer el producto del título (0,33 g, 94%). LC-MS (ES) m/e 352,5 (M+H)+.

b) Hidrocloruro del ácido (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-metiletil)amino]butanoico

Se trató una disolución de 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-metiletil)amino]butanoato (0,33 g, 0,94 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) con TFA (1 mL) durante 1,5 h y la reacción se evaporó completamente. El residuo se trató con HCl 4N en dioxano (4 mL) y luego se concentró (esta etapa se realizó dos veces) y el producto bruto se usó directamente en la etapa siguiente.

c) 2-Cloro-4-(((3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil)amino)benzonitrilo

Se disolvió hidrocloruro del ácido (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-metiletil)amino]butanoico bruto en MeCN (20 mL) y se trató con HMDS (4 mL), y la reacción se agitó a 60 °C durante 15 h. Después de enfriar, la reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con Et_2O (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (2x), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, concentraron y se purificaron por cromatografía de gel de sílice con 25% EtOAc en hexano, con un gradiente hasta 100% EtOAc en hexano para dar el producto del título (0,13 g, 49%). LC-MS (ES) m/e 277,9 (M+H)+.

Intermedio 3: 2-cloro-4-[[[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitriloa) Fenilmetil N^2 -[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]- N^1 -etil-L-a-asparaginato

Este compuesto se elaboró de acuerdo con el procedimiento general para la ruta alternativa al Intermedio 1 (parte a) excepto que sustituyendo el hidrocloreto de metilamina por hidrocloreto de etilamina. LC-MS (ES) m/e 351,4 (M+H)+.

b) Fenilmetil (3S)-3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-4-(etilamino)-4-tioxobutanoato

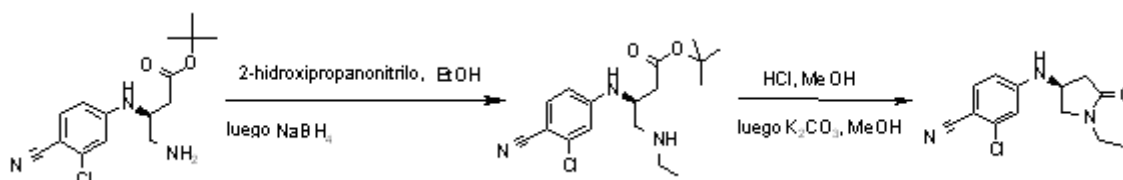
Este compuesto se elaboró de acuerdo con el procedimiento general para la ruta alternativa del Intermedio 1 (parte b) excepto que sustituyendo fenilmetil N^2 -[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]- N^1 -etil-L-a-asparaginato con fenilmetil N^2 -[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]- N^1 -etil-L-a-asparaginato. LC-MS (ES) m/e 311,2 (M+H)+.

c) 1,1-Dimetiletil [(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]carbamato

Este compuesto se elaboró de acuerdo con el procedimiento general para la ruta alternativa al Intermedio 1 (parte c) excepto que sustituyendo fenilmetil (3S)-3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-4-(etilamino)-4-tioxobutanoato por fenilmetil (3S)-3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-4-(etilamino)-4-tioxobutanoato. LC-MS (ES) m/e 229,4 (M+H)+.

d) 2-Cloro-4-[[[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo

Este compuesto se elaboró de acuerdo con el procedimiento general para la ruta alternativa al Intermedio 1 (parte d) excepto que sustituyendo 1,1-dimetiletil [(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]carbamato por 1,1-dimetiletil [(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]carbamato. LC-MS (ES) m/e 264,0 (M+H)+.

Ruta alternativa al Intermedio 3: 2-cloro-4-[[[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo

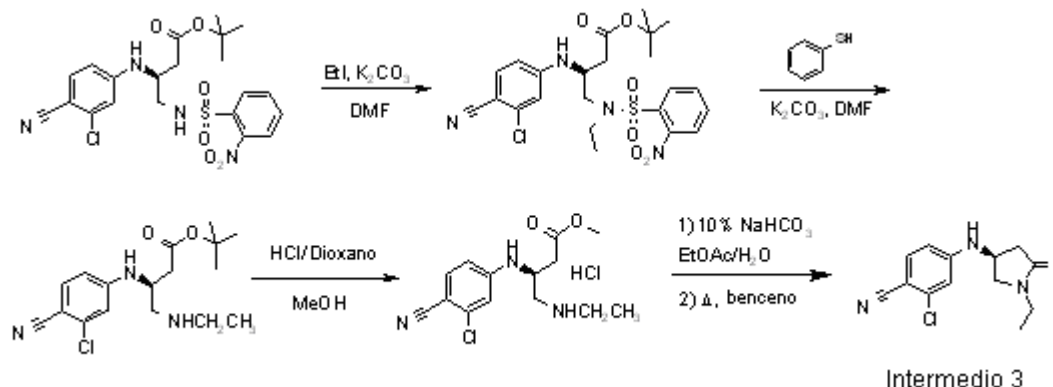
(a) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(etilamino)butanoato

Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 2 (parte a) excepto que sustituyendo acetona cianohidrina por 2-hidroxipropanonitrilo. LC-MS (ES) m/e 337,9 (M+H)+.

b) 2-cloro-4-[[[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo

- 5 Se agitó una disolución de 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(etilamino)butanoato (5,66 g, 16,8 mmol), HCl (4M en dioxano, 40 mL) y MeOH (100 mL) a 65 °C durante 2 h. Después de enfriar, se concentró la reacción. Al residuo, se le añadieron K₂CO₃ (malla 325, 6,6 g, 47,5 mmol) y MeOH (150 mL) y la reacción se agitó a 65 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto como un sólido blanco (2,4 g, 54%). LC-MS (ES) m/e 264,4 (M+H)⁺.

Ruta alternativa al Intermedio 3: 2-cloro-4-[[[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo



a) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-{etil[(2-nitrofenil)sulfonil]amino}butanoato

- 10 Se agitó una mezcla del 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[[2-nitrofenil)sulfonil]amino]butanoato bruto de la etapa anterior, yoduro de etilo (2,59 mL, 32,4 mmol) y K₂CO₃ (malla 325, 6,71 g, 48,6 mmol) en DMF (93 mL) a temperatura ambiente durante 60 min. La reacción se diluyó con H₂O (200 mL) y se extrajo con Et₂O (3x). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O (2x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

15 b) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(etilamino)butanoato

- El 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-{etil[(2-nitrofenil)sulfonil]amino}butanoato bruto de la etapa anterior (16,2 mmol), hidrosulfuro de fenilo (1,0 equiv., 1,78 g, 16,2 mmol) y K₂CO₃ (malla 325, 3 equiv., 6,71 g, 48,6 mmol) en DMF (60 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (200 mL) y se extrajo con Et₂O (3x). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O y 10% Na₂CO₃ acuoso, se secaron y se concentraron para dar el producto del título que se contaminó con el producto secundario 2-nitrofenil fenil sulfuro. Este producto contaminado se usó directamente en la siguiente etapa.

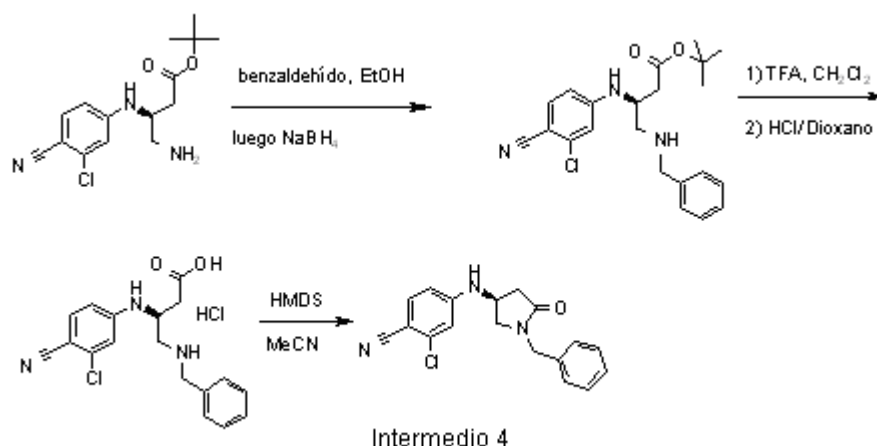
c) Metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(etilamino)butanoato, hidrocloreto

- El 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(etilamino)butanoato de la etapa anterior se disolvió en una mezcla de MeOH (150 mL) y HCl 4N/dioxano (20 mL) y se calentó hasta 60 °C durante 3 h. Los disolventes se concentraron hasta una suspensión, se añadió Et₂O (200 mL), se filtró el sólido, se lavó bien con Et₂O para dar el compuesto del título (4,0 g).

d) 2-Cloro-4-[[[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo

- Se redisolvió metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(etilamino)butanoato, hidrocloreto (4,0 g, 13,5 mmol) en acetato de etilo (50 mL). Se añadió agua (50 mL) y bicarbonato sódico al 10% agitando para llevar el pH hasta 8,5. La capa orgánica se concentró y redisolvió en benceno (120 mL). La disolución se calentó agitando a 75 °C durante 6 h. El disolvente se evaporó. El producto bruto se trituró con Et₂O, se enfrió y el sólido se filtró para dar el compuesto del título (3,0 g, 84%). LC-MS (ES) m/e 263 (M+H)⁺.

Intermedio 4: 2-Cloro-4-[[[(3S)-5-oxo-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo



a) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(fenilmetil)amino]butanoato

Se agitaron 1,1-dimetiletil (3S)-4-amino-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]butanoato (0,355 g, 1,15 mmol), benzaldehído (0,12 g, 1,15 mmol) y tamices moleculares 4Å en EtOH (4 mL) a temperatura ambiente durante 3 h. A esta mezcla, se le añadió NaBH₄ (cantidad en exceso) y la reacción se agitó durante 1 h más. La reacción se filtró. El filtrado se diluyó con H₂O y se extrajo con Et₂O (2x). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de gel de sílice con 0% MeOH en CH₂Cl₂ con un gradiente hasta 5% MeOH en CH₂Cl₂ para dar el producto del título (0,27 g, 59%) como un sólido blanco. LC-MS (ES) m/e 400,3 (M+H)⁺.

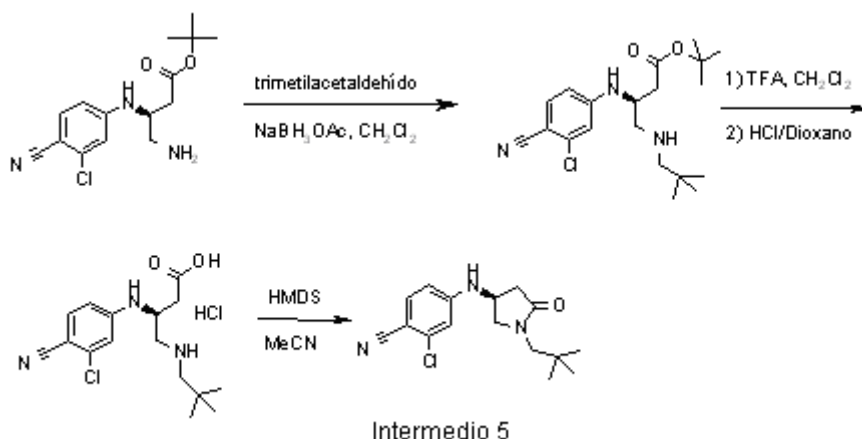
b) Hidrocloruro del ácido (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(fenilmetil)amino]butanoico

Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 2 (parte b) excepto que sustituyendo 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-metiletil)amino]butanoato por 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(fenilmetil)amino]butanoato.

c) 2-Cloro-4-[[[(3S)-5-oxo-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo

Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 2 (parte c) excepto que sustituyendo hidrocloruro del ácido (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-metiletil)amino]butanoico por hidrocloruro del ácido (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(fenilmetil)amino]butanoico. LC-MS (ES) m/e 326,6 (M+H)⁺.

Intermedio 5: 2-cloro-4-[[[(3S)-1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo



a) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(2,2-dimetilpropil)amino]butanoato

Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,5 g, 2,32 mmol) a una disolución de 1,1-dimetiletil (3S)-4-amino-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]butanoato (0,48 g, 1,55 mol) y trimetilacetaldehído (0,14 g, 1,60 mmol) en CH₂Cl₂ (35 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (35 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto del título (0,575 g, 98%) como un aceite. LC-MS (ES) m/e 380,6 (M+H)⁺.

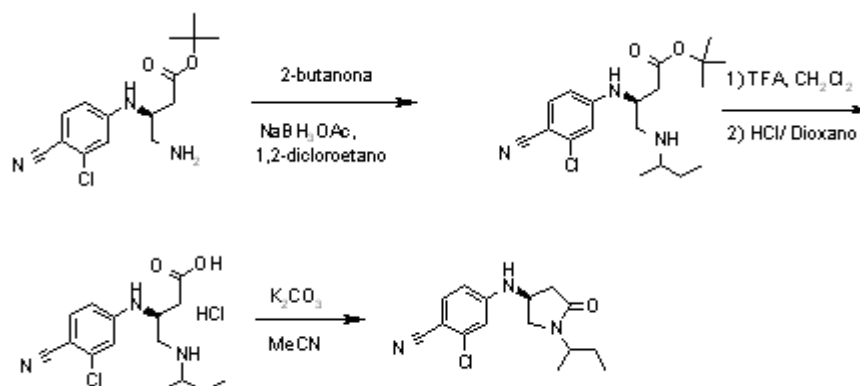
b) Hidrocloruro del ácido (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(2,2-dimetilpropil)amino]butanoico

Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 2 (parte b) excepto que sustituyendo 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-metiletil)amino]butanoato por 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(2,2-dimetilpropil)amino]butanoato.

5 c) 2-Cloro-4-[[[(3S)-1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo

Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 2 (parte c) excepto que sustituyendo hidrocloruro del ácido (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-metiletil)amino]butanoico por hidrocloruro del ácido (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(2,2-dimetilpropil)amino]butanoico. LC-MS (ES) m/e 306 (M+H)+.

Intermedio 6: 2-cloro-4-[[[(3S)-1-(1-metilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo



Intermedio 6

a) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-metilpropil)amino]butanoato

Este compuesto se elaboró de acuerdo con el Intermedio 5 (parte a) excepto que sustituyendo trimetilacetaldéhidó por 2-butanona y CH_2Cl_2 por 1,2-dicloroetano. LC-MS (ES) m/e 366,6 (M+H)+.

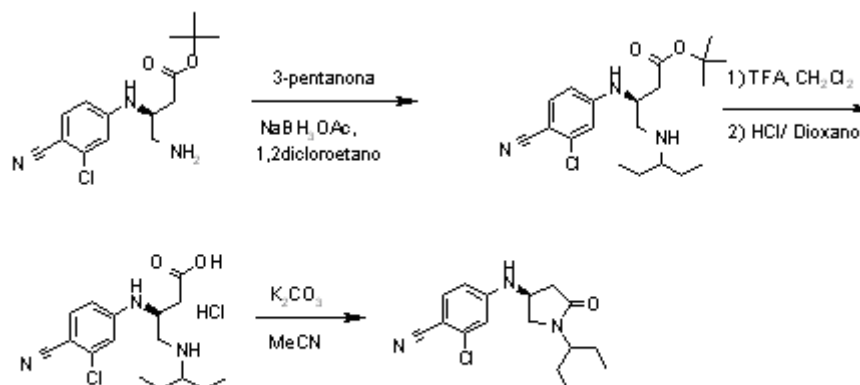
b) Hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-metilpropil)amino]butanoato

15 Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte i) excepto que sustituyendo 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato por 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-metilpropil)amino]butanoato. LC-MS (ES) m/e 323,9 (M+H)+.

c) 2-Cloro-4-[[[(3S)-1-(1-metilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo

20 Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte j) excepto que sustituyendo hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato por hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-metilpropil)amino]butanoato, y la reacción se agitó durante 6 h. LC-MS (ES) m/e 291,9 (M+H)+.

Intermedio 7: 2-cloro-4-[[[(3S)-1-(1-etilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo



Intermedio 7

a) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-etilpropil)amino]butanoato

Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 5 (parte a) excepto que sustituyendo trimetilacetaldéhidó por 3-pentanona y CH_2Cl_2 por 1,2-dicloroetano. LC-MS (ES) m/e 380,6 (M+H)⁺.

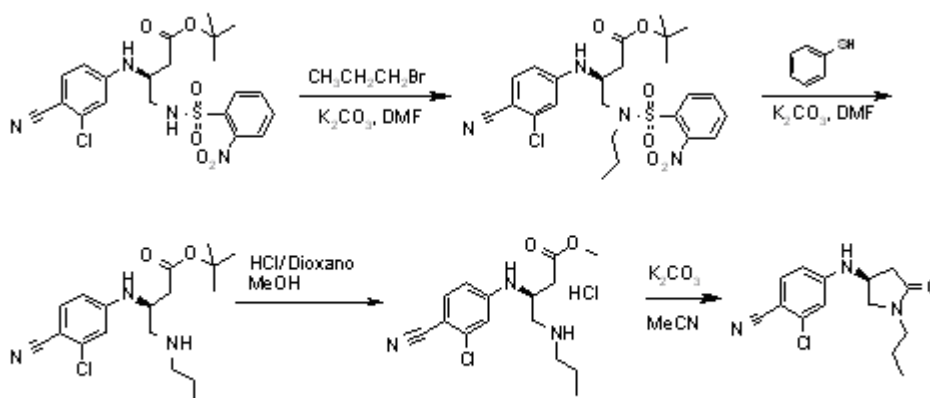
b) Hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-etilpropil)amino]butanoato

- 5 Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte i) excepto que sustituyendo 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato por 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-etilpropil)amino]butanoato, y la reacción se agitó a 65 °C. LC-MS (ES) m/e 339,9 (M+H)⁺.

c) 2-cloro-4-[[[(3S)-1-(1-etilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo

- 10 Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte j) excepto que sustituyendo hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino) por hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1-etilpropil)amino]butanoato, y la reacción se agitó durante 24 h. LC-MS (ES) m/e 305,9 (M+H)⁺.

Intermedio 8: 2-cloro-4-[[[(3S)-5-oxo-1-propil-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo



Intermedio 8

- 15 a) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[[[(2-nitrofenil)sulfonyl](propil)amino]butanoato

Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte g) excepto que sustituyendo MeI por 1-bromobutano. LC-MS (ES) m/e 537,2 (M+H)⁺.

b) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(propilamino)butanoato

- 20 Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte h) excepto que sustituyendo 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-{metil[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino}butanoato con 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[[[(2-nitrofenil)sulfonyl](propil)amino]butanoato. LC-MS (ES) m/e 352,6 (M+H)⁺.

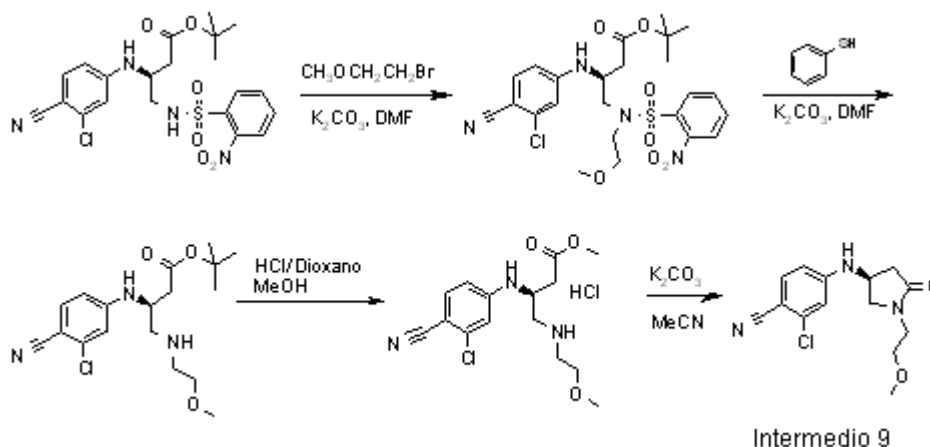
c) Hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(propilamino)butanoato

- 25 Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte i) excepto que sustituyendo 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato con 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(propilamino)butanoato. LC-MS (ES) m/e 310,5 (M+H)⁺.

d) 2-Cloro-4-[[[(3S)-5-oxo-1-propil-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo

Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte j) excepto que sustituyendo hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato con hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(propilamino)butanoato. LC-MS (ES) m/e 278,5 (M+H)⁺.

- 30 **Intermedio 9:** 2-cloro-4-[[[(3S)-1-[2-(metiloxi)etil]-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo



a) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[[2-(metiloxi)etil]amino]butanoato

Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte g) excepto que sustituyendo MeI por éter 2-bromoetil metílico. LC-MS (ES) m/e 553,3 (M+H)+.

5 b) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[[2-(metiloxi)etil]amino]butanoato

Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte h) excepto que sustituyendo 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-{metil[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino}butanoato con 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[[2-(metiloxi)etil]amino]butanoato. LC-MS (ES) m/e 368,7 (M+H)+.

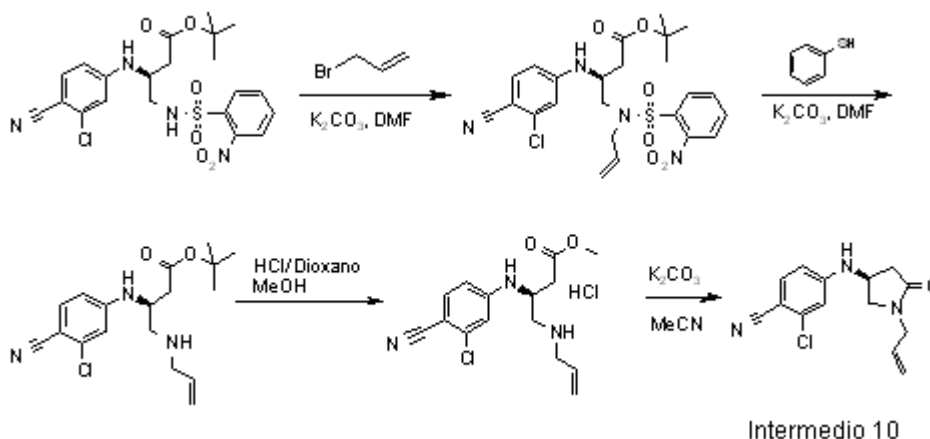
c) Hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[[2-(metiloxi)etil]amino]butanoato

10 Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte i) excepto que sustituyendo 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato por 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[[2-(metiloxi)etil]amino]butanoato. LC-MS (ES) m/e 326,6 (M+H)+.

d) 2-cloro-4-[[[(3S)-1-[2-(metiloxi)etil]-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo

15 Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte j) excepto que sustituyendo hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato por hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[[2-(metiloxi)etil]amino]butanoato. LC-MS (ES) m/e 294,5 (M+H)+.

Intermedio 10: 2-cloro-4-[[[(3S)-5-oxo-1-(2-propen-1-il)-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo



a) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[[2-(nitrofenil)sulfonyl](2-propen-1-il)amino]butanoato

20 Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte g) excepto que sustituyendo MeI por 3-bromo-1-propeno. LC-MS (ES) m/e 535,8 (M+H)+.

b) 1,1-Dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(2-propen-1-ilamino)butanoato

Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte h) excepto que sustituyendo 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-{metil[(2-nitrofenil)sulfonyl]amino}butanoato por 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[[[(2-nitrofenil)sulfonyl](2-propen-1-il)amino]butanoato. LC-MS (ES) m/e 350,4 (M+H)+.

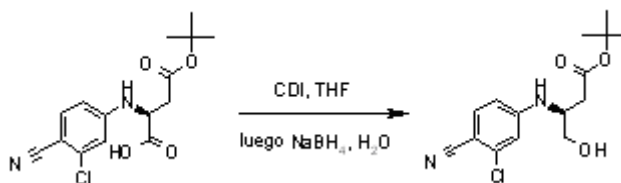
c) Hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(2-propen-1-ilamino)butanoato

- 5 Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte i) excepto que sustituyendo 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato por 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(2-propen-1-ilamino)butanoato. LC-MS (ES) m/e 308,5 (M+H)+.

d) 2-Cloro-4-[[[(3S)-5-oxo-1-(2-propen-1-il)-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo

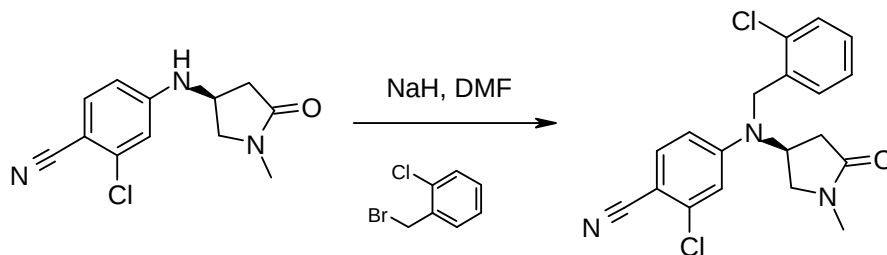
- 10 Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al Intermedio 1 (parte j) excepto que sustituyendo hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(metilamino)butanoato por hidrocloruro de metil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-(2-propen-1-ilamino)butanoato. LC-MS (ES) m/e 276,5(M+H)+.

Procedimiento alternativo para la preparación de 1,1-dimetiletil (3S)-3-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-hidroxibutanoato



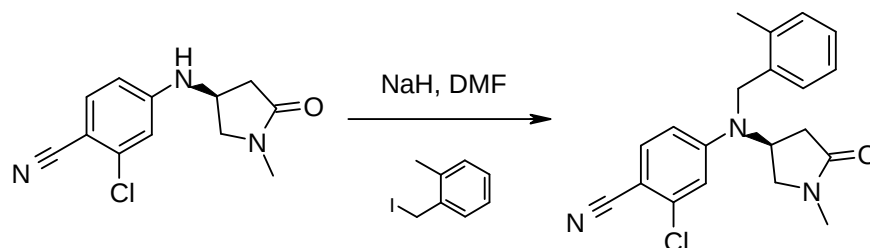
- 15 A una disolución del ácido (2S)-2-[(3-cloro-4-cianofenil)amino]-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]-4-oxobutanoico (115,0 g, 0,35 mol) en THF (300 mL) a -65 °C en un baño de hielo seco/acetona se le añadió carbonil diimidazol (68,9 g, 0,43 mol) en porciones a una velocidad tal como para mantener o disminuir la temperatura. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante 1 hora más. Esta disolución se transfirió a un embudo de adición encamisado que contenía hielo seco en la camisa para mantener una temperatura de disolución de -70 °C, luego se añadió a una
- 20 mezcla de NaBH₄ (16,1 g, 0,43 mol), hielo (600 mL) y THF (100 mL); la adición de la disolución a la mezcla de NaBH₄ se llevó a cabo a una velocidad tal que la temperatura no excedió 0 °C durante el transcurso de la adición. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora más a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, tras lo cual se añadieron EtOAc (400 mL) y H₂O (400 mL). La mezcla se acidificó luego con HCl 2 N (aproximadamente 800 mL) hasta pH 2,5. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (400 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O (400 mL), NaHCO₃ acuoso (400 mL) y salmuera (400 mL), se secaron sobre MgSO₄, luego se filtraron antes de eliminar los disolventes al vacío. El sólido resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (200 mL), luego se añadió hexano (400 mL) a la disolución para precipitar el producto. La suspensión resultante se filtró, y los sólidos recogidos se dispusieron al vacío en un horno a temperatura ambiente para proveer el producto deseado, 109,8 g (99,8%). LC-MS (ES) m/e 311,5 (M+H)⁺.

- 30 **Ejemplo de referencia 1:** 2-Cloro-4-[[[(2-clorofenil)metil][(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo



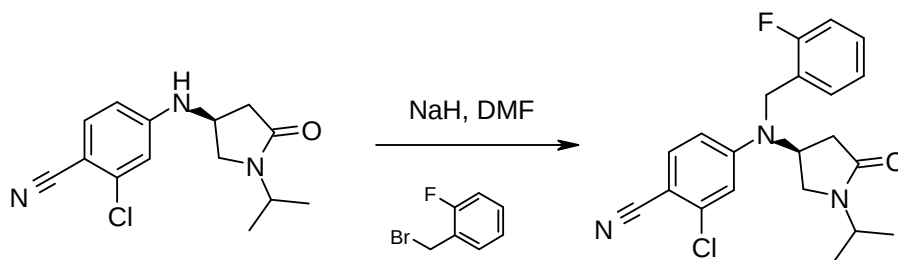
- 35 Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,010 g, 0,26 mmol) a una disolución de 2-cloro-4-[[[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo (0,06 g, 0,24 mmol) en DMF (2 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. Después de agitar durante 10 min, se añadió 1-(bromometil)-2-clorobenceno (0,054 g, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La reacción se enfrió con H₂O y luego se dividió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con 5% EtOAc en hexano con un gradiente hasta 100% EtOAc en hexano para proveer el compuesto del título (0,03 g, 37%) como un aceite claro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 2,486 (1H, m), 2,797 (1H, m), 2,866 (3H, s), 3,383 (1H, m), 3,785 (1H, m), 4,563 (2H, m), 4,281 (1H, m), 6,519 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 6,717 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,757 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz), 7,264 (2H, m), 7,420 (2H, m). LC-MS(ES) m/e 374,2 (M+H)+.

Ejemplo 2: 2-Cloro-4-[[[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil][(2-metilfenil)metil]amino]benzonitrilo



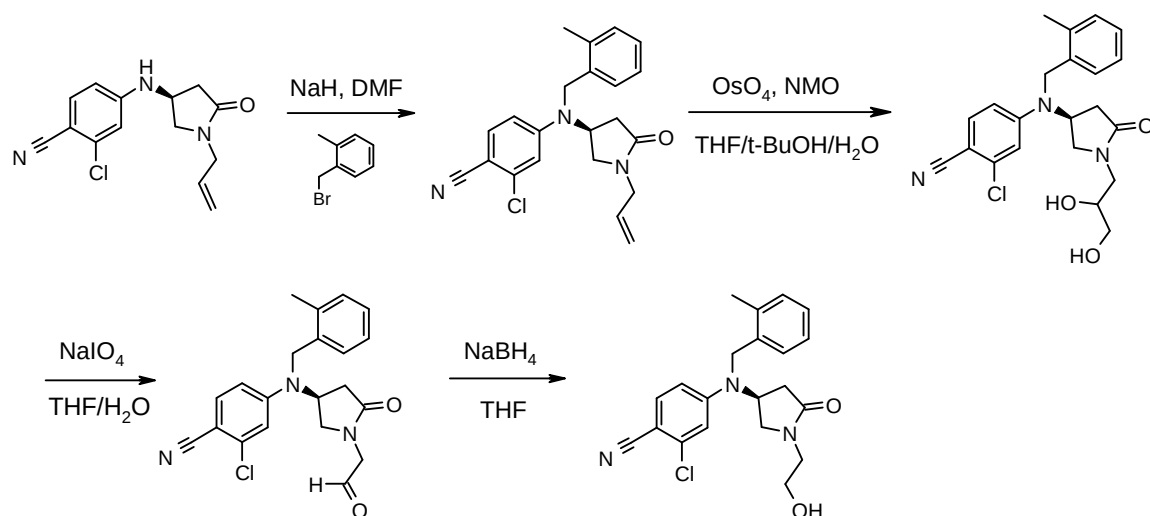
Se lavó NaH (60% en aceite mineral, 0,857 g, 21,4 mmol) con éter de petróleo (3x), se suspendió en DMF (50 mL) y se enfrió hasta 0 °C. A esta suspensión se le añadió una disolución de 2-cloro-4-[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo (5,08 g, 20,0 mmol) y DMF (25 mL) gota a gota durante 20 min. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, esta disolución se añadió gota a gota a una disolución pre-enfriada (0 °C) de 1-(yodometil)-2-metilbenceno (7,0 g, 30,0 mmol) en DMF (75 mL) durante 30 min. La reacción se agitó a 0 °C durante otros 20 min y luego se vertió en una disolución de NH₄Cl acuoso (300 mL) y éter dietílico (300 mL). Se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O, NaHSO₃ acuoso, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite se trituró con isopropanol (1 mL) y éter dietílico (75 mL), y el sólido se filtró para dar el compuesto del título (5,4 g, 76%) como un sólido blanco. LC-MS (ES) m/e 354,5 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 3: 2-Cloro-4-[(2-fluorofenil)metil][(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo



Se lavó NaH (60% en aceite mineral, 0,026 g, 0,65 mmol) libre de aceite mineral y luego se suspendió en DMF (3 mL) y se enfrió hasta -20 °C. A esta suspensión se le añadió una disolución de 2-cloro-4-[(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo (0,120 g, 0,43 mmol). Después de agitar a -20 °C durante 20 min, se añadió 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (0,12 g, 0,65 mmol) en DMF (2 mL), y la reacción se agitó a -20 °C durante 5 min y luego a 0 °C durante 5 min. La reacción se enfrió rápidamente con NH₄Cl acuoso, se diluyó con H₂O y se extrajo con Et₂O (2x). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice con 25% EtOAc en hexano en gradiente hasta 100% EtOAc en hexano para proporcionar el producto (0,13 g, 79%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1,137 (6H, dd, J = 16,8 Hz, 6,8 Hz), 2,547 (1H, m), 2,842 (1H, m), 3,349 (1H, m), 3,749 (1H, m), 4,465 (1H, m), 4,588 (2H, m), 4,755 (1H, m), 6,566 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,747 (1H, s), 7,031 (1H, m), 7,130 (2H, m), 7,325 (1H, m), 7,455 (1H, d, J = 8,8 Hz). LC-MS (ES) m/e 386,4 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 4: 2-cloro-4-[(3S)-1-(2-hidroxietil)-5-oxo-3-pirrolidinil][(2-metilfenil)metil]amino}benzonitrilo



a) 2-Cloro-4-(((2-metilfenil)metil)[(3S)-5-oxo-1-(2-propen-1-il)-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo

Este compuesto se elaboró usando un procedimiento similar al ejemplo 2 excepto que sustituyendo 2-cloro-4-(((3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo por 2-cloro-4-(((3S)-5-oxo-1-(2-propen-1-il)-3-pirrolidinil] amino} benzonitrilo (Intermedio 10). LC-MS (ES) m/e 380,6 (M+H)⁺.

b) 2- Cloro-4-(((3S)-1-(2,3-dihidroxipropil)-5-oxo-3-pirrolidinil)[(2-metilfenil)metil]amino}benzonitrilo

Se disolvieron 2-cloro-4-(((2-metilfenil)metil)[(3S)-5-oxo-1-(2-propen-1-il)-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo (30,0 mg, 0,08 mmol) y óxido de 4-metil morfolina (37,5 mg, 0,16 mmol) en una mezcla de THF/t-BuOH/H₂O (0,5 mL/0,2 mL/0,1 mL). A esta disolución se le añadió disolución de tetróxido de osmio/ 2-metil-2-propanol (2,5% en peso, 81,3 mg, 0,008 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 5% NaHSO₃ (2 mL), y la capa orgánica se separó y concentró para proveer el producto deseado como un sólido blanco (12,0 mg, 37% de rendimiento). LC-MS (ES) m/e 413,7 (M+H)⁺.

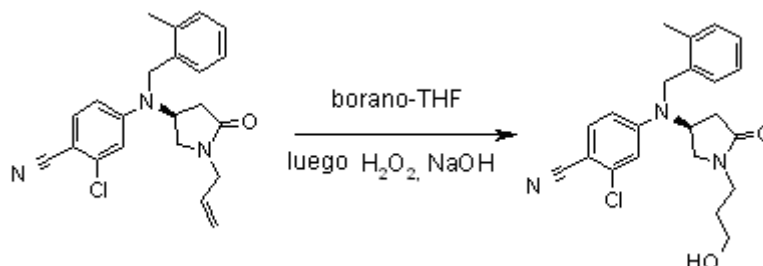
c) 2-Cloro-4-(((2-metilfenil)metil)[(3S)-5-oxo-1-(2-oxoetil)-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo

Se añadió una disolución acuosa de peryodato sódico (0,25 M en H₂O, 12,8 mg, 0,06 mmol) a una disolución de 2-cloro-4-(((3S)-1-(2,3-dihidroxipropil)-5-oxo-3-pirrolidinil)[(2-metilfenil)metil]amino}benzonitrilo (25,0 mg, 0,06 mmol) en THF. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo (5 mL). Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título como una espuma blanca. El material bruto se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

d) 2-Cloro-4-(((3S)-1-(2-hidroxietil)-5-oxo-3-pirrolidinil)[(2-metilfenil)metil]amino}benzonitrilo

Se disolvió 2-cloro-4-(((2-metilfenil)metil)[(3S)-5-oxo-1-(2-oxoetil)-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo de la etapa anterior en THF, y se añadió NaBH₄ (1,2 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H₂O y se extrajo tres veces con acetato de etilo (5 mL). Los orgánicos se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,5 g, 33% para las dos etapas). LC-MS (ES) m/e 384,6 (M+H)⁺.

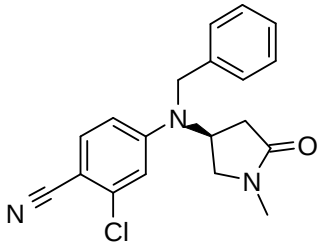
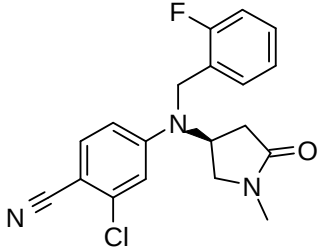
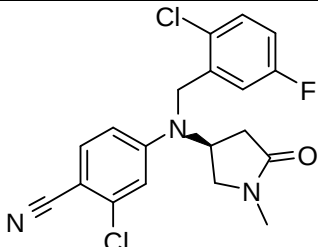
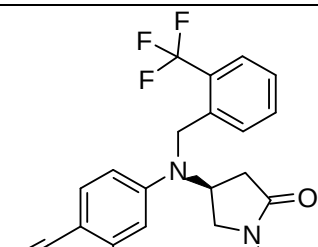
Ejemplo de referencia 5: 2-cloro-4-(((3S)-1-(3-hidroxipropil)-5-oxo-3-pirrolidinil)[(2-metilfenil)metil]amino}benzonitrilo

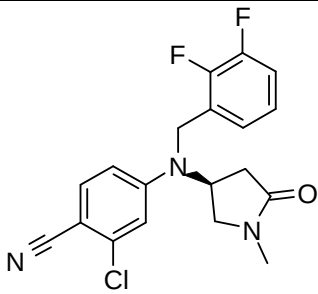
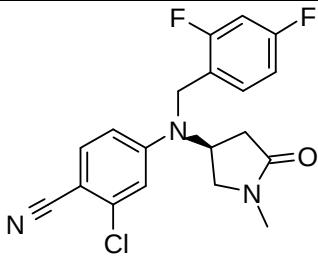
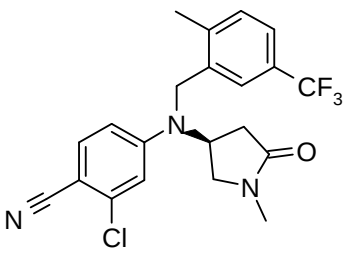
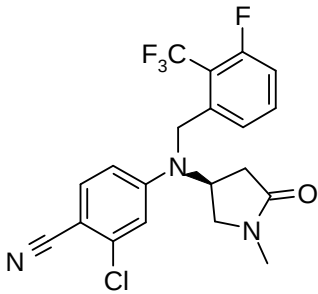
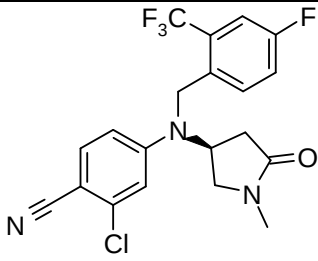


Se añadió borano-THF (1,0 M, 0,25 mL, 0,25 mmol) a una disolución de 2-cloro-4-(((2-metilfenil)metil)[(3S)-5-oxo-1-(2-propen-1-il)-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo (20,0 mg, 0,05 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras completar el consumo del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con

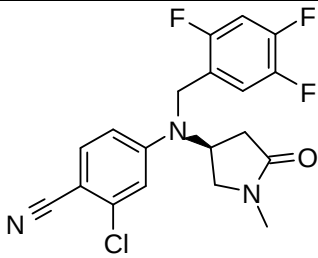
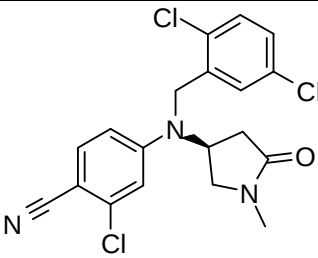
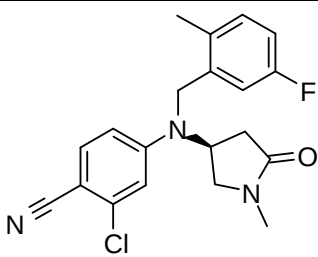
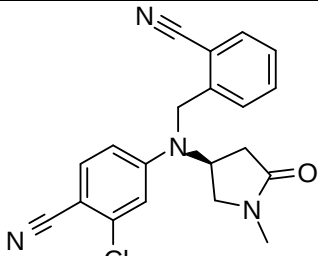
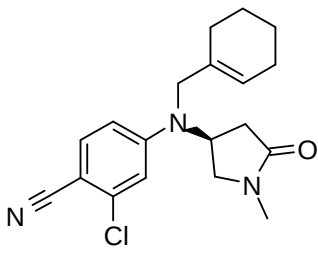
THF (5 mL), y se añadió H₂O gota a gota (1,0 mL, 2,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó luego hasta temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron peróxido de hidrógeno (30% en peso en H₂O, 36,2 mg, 0,32 mmol) y NaOH 2 N (0,06 mL, 0,12 mmol) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h y a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar una mezcla bruta del alcohol terminal deseado y el racemato de alcohol secundario. El compuesto del título (3,0 mg, 14% de rendimiento) se aisló como un sólido blanco por purificación de HPLC: 30x100 Xterra Prep, eluyendo con agua (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B), sin TFA; 40 a 100% (disolvente B) durante 17 min a un caudal de 30 mL/ min. LC-MS (ES) m/e 398,7 (M+H)⁺.

La siguiente tabla ilustra los compuestos que se prepararon de acuerdo con los procedimientos indicados. (Int = intermedio utilizado; proced = número de ejemplo que se siguió en general, usando el electrófilo adecuado).

Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
6	1	1		340,2	2-cloro-4-[[[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil](fenilmetil)amino]b enzonitrilo
7	1	1		358,2	2-cloro-4-[[[(2-fluorofenil)metil][[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo
8	1	1		392,4	2-cloro-4-[[[(2-cloro-5-fluorofenil)metil][[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino]benzonitrilo
9	1	1		408,6	2-cloro-4-[[[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil][[2-(trifluorometil)fenil]metil]amino]benzonitrilo

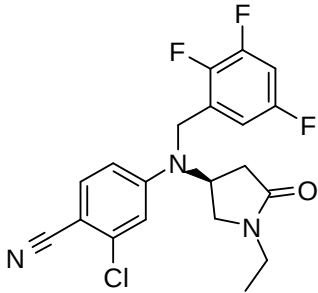
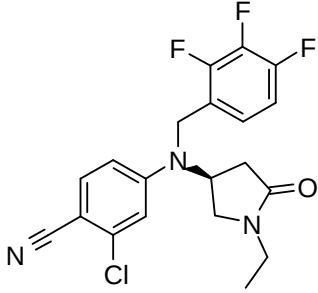
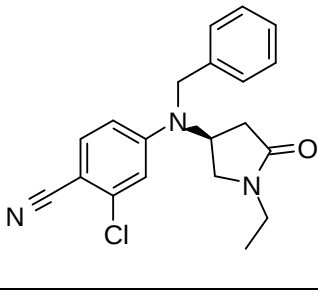
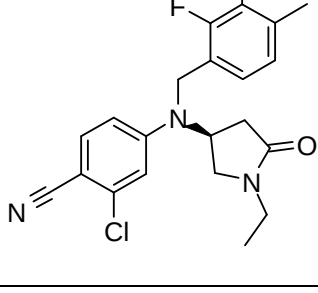
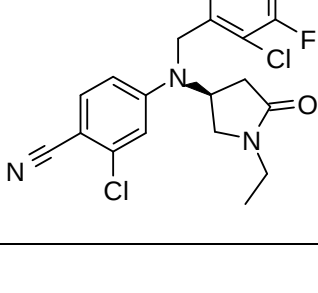
Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
10	1	1		376,6	2-cloro-4-([(2,3-difluorofenil)metil][(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
11	1	1		376,6	2-cloro-4-([(2,4-difluorofenil)metil][(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
12	1	2		422,6	2-cloro-4-([(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil][(2-metil-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino)benzonitrilo
13	1	2		426,6	2-cloro-4-([(3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil][(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
14	1	2		426,6	2-cloro-4-([(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil][(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo

Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
15	1	2		426,6	22-cloro-4-{{[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
16	1	2		426,6	2-cloro-4-{{[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil}[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
17	1	2		443,0	2-cloro-4-{{[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
18	1	2		394,6	2-cloro-4-{{[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]}[(2,3,4-trifluorofenil]metil]amino}benzonitrilo
19	1	2		394,6	2-cloro-4-{{[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]}[(2,3,5-trifluorofenil]metil]amino}benzonitrilo

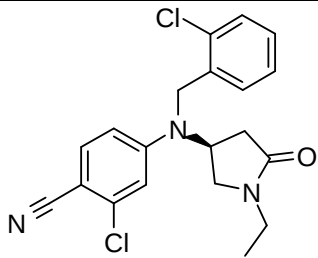
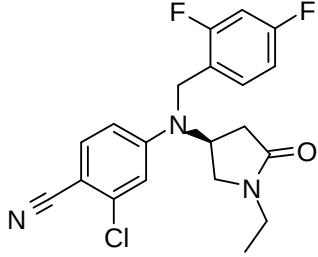
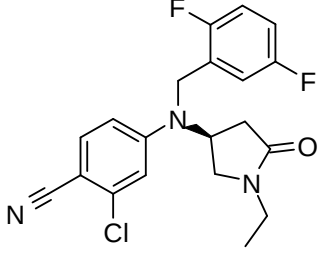
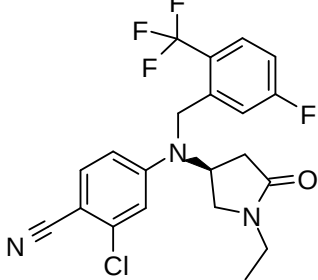
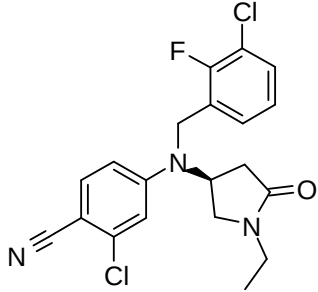
Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
20	1	2		394,6	2-cloro-4-([(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil][(2,4,5-trifluorofenil)metil]amino)benzonitrilo
21	1	2		409,5	2-cloro-4-([(2,5-diclorofenil)metil][(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
22	1	2		372,6	2-cloro-4-([(5-fluoro-2-metilfenil)metil][(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
23	1	2		365,6	2-cloro-4-([(2-cianofenil)metil][(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
24	1	2		344,3	2-cloro-4-([(1-ciclohexen-1-ilmetil][(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo

Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
25	3	1		372,4	2-cloro-4-{{[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil][(2-fluorofenil)metil]amino}benzo nitrilo
26	3	2		436,5	2-cloro-4-{{[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil][(2-metil-5-(trifluorometil)fenil]metil]amin o}benzonitrilo
27	3	2		<u>456,2</u>	2-cloro-4-{{[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
28	3	2		<u>440,4</u>	2-cloro-4-{{[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil][(2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]amin o}benzonitrilo
29	3	2		<u>422,2</u>	2-cloro-4-{{[(2,5-diclorofenil]metil}[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo

Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
30	3	2		405,8	2-cloro-4-{{[(2-cloro-6-fluorofenil)metil][(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
31	3	2		440,4	2-cloro-4-{{[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil][3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil]amino}benzonitrilo
32	3	2		439,7	2-cloro-4-{{[(2,4-dicloro-5-fluorofenil)metil][(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
33	3	2		406,0	2-cloro-4-{{[(5-cloro-2-fluorofenil)metil][(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
34	3	2		422,3	2-cloro-4-{{[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil][2-(trifluorometil)fenil]metil]amino}benzonitrilo

Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
35	3	2		407,8	2-cloro-4-{{{(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil}}[(2,3,5-trifluorofenil)metil]amino}benzonitrilo
36	3	2		406,1	2-cloro-4-{{{(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil}}[(2,3,4-trifluorofenil)metil]amino}benzonitrilo
37	3	2		353,7	2-cloro-4-[[{(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]}(fenilmetil)amino]benzonitrilo
38	3	2		403,7	2-cloro-4-{{{(2,3-difluoro-4-metilfenil)metil}}[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
39	3	2		425,8	2-cloro-4-{{{(2-cloro-3,6-difluorofenil)metil}}[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo

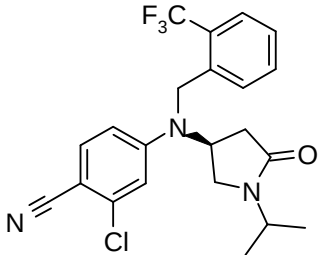
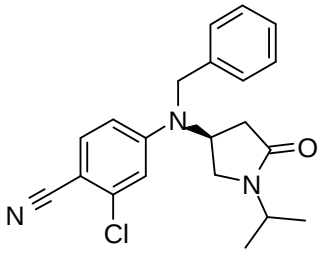
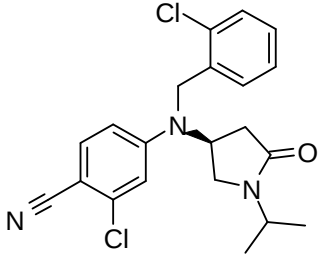
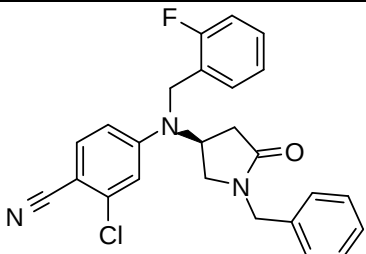
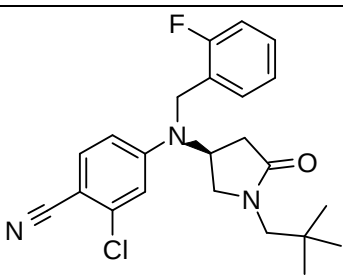
Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
40	3	1		385,8	2-cloro-4-([(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil][(5-fluoro-2-metilfenil)metil]amino)benzo nitrilo
41	3	1		368,4	2-cloro-4-([(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil][(2-metilfenil)metil]amino)benzo nitrilo
42	3	1		390,4	2-cloro-4-([(2,3-difluorofenil)metil][(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
43	3	1		406,6	2-cloro-4-([(2-cloro-5-fluorofenil)metil][(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
44	3	1		408,5	2-cloro-4-([(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil][(2,3,5-trifluorofenil)metil]amino)benzonitrilo

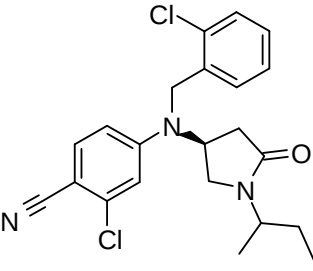
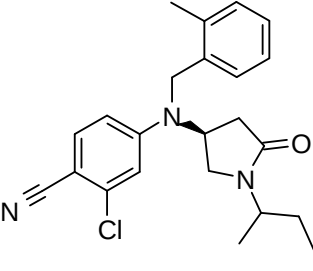
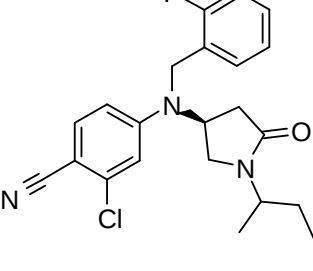
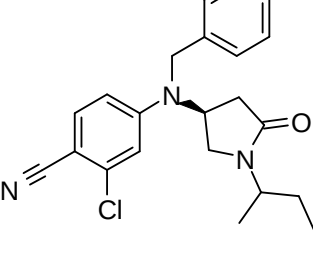
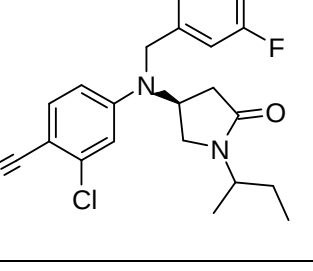
Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
45	3	1		388,5	2-cloro-4-{{[(2-clorofenil)metil]}[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
46	3	1		390,3	2-cloro-4-{{[(2,4-difluorofenil)metil]}[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
47	3	1		390,4	2-cloro-4-{{[(2,5-difluorofenil)metil]}[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
48	3	1		440,4	2-cloro-4-{{[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]}[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}amino}benzonitrilo
49	3	1		406,6	2-cloro-4-{{[(3-cloro-2-fluorofenil)metil]}[(3S)-1-etil-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo

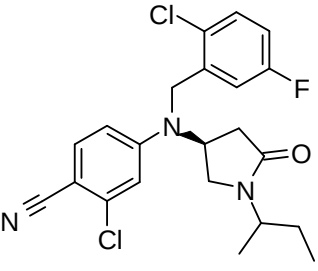
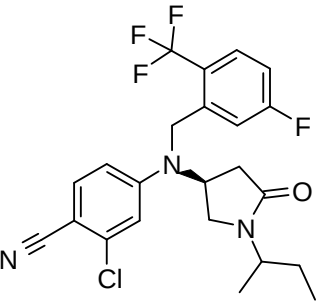
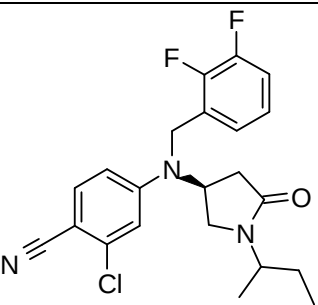
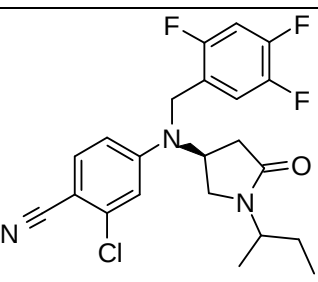
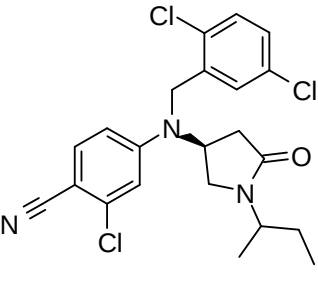
Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
50	2	3		404,4	2-cloro-4-([(2,4-difluorofenil)metil][(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
51	2	3		404,4	2-cloro-4-([(2,5-difluorofenil)metil][(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
52	2	3		400,4	2-cloro-4-([(5-fluoro-2-metilfenil)metil][(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
53	2	3		382,5	2-cloro-4-([(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil][(2-metilfenil)metil]amino)benzo nitrilo
54	2	3		420,4	2-cloro-4-([(2-cloro-5-fluorofenil)metil][(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo

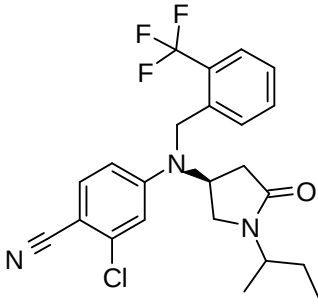
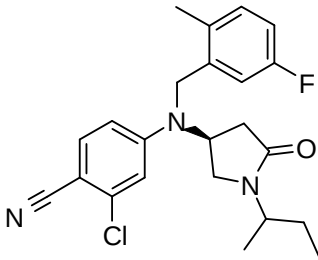
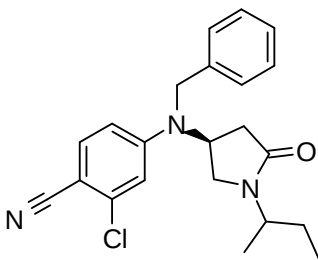
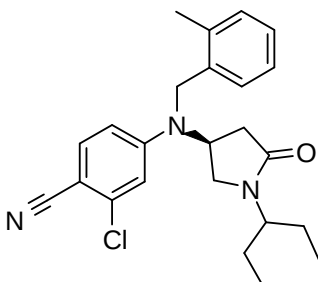
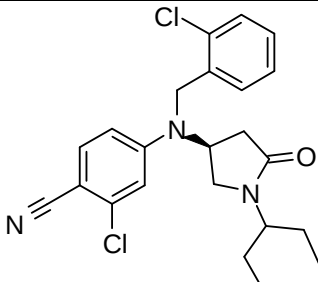
Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
55	2	3		404,4	2-cloro-4-{{(2,3-difluorofenil)metil}}[(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
56	2	3		454,2	2-cloro-4-{{[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}}[(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
57	2	3		450,2	2-cloro-4-{{[(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]{{2-metil-5-(trifluorometil)fenil}metil]amino}benzonitrilo
58	2	3		454,2	2-cloro-4-{{[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}}[(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
59	2	3		436,3	2-cloro-4-{{[2,5-diclorofenil]metil}}[(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo

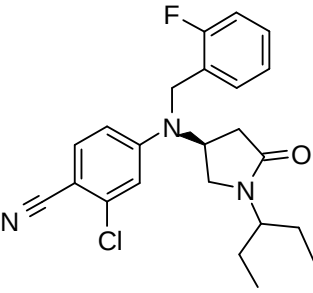
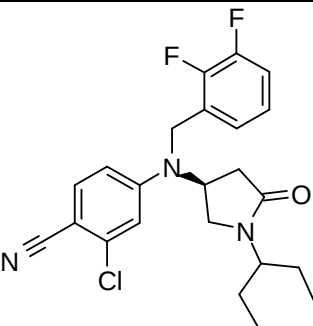
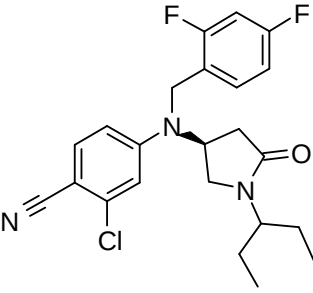
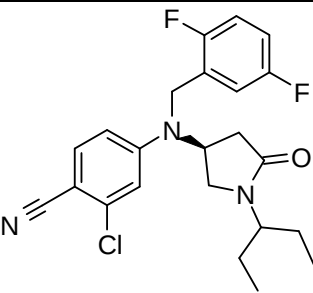
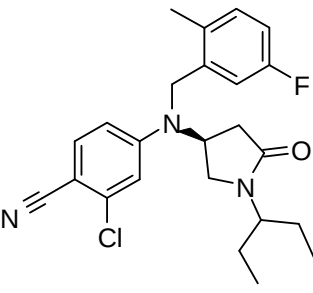
Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
60	2	3		422,2	2-cloro-4-{{[(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil][(2,4,5-trifluorofenil)metil]amino}benzonitrilo
61	2	3		400,2	2-cloro-4-{{[(5-fluoro-2-metilfenil)metil][(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
62	2	3		454,1	2-cloro-4-{{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]metil}[(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
63	2	3		472,4	2-cloro-4-{{[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metil}[(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
64	2	3		420,3	2-cloro-4-{{[(3-cloro-2-fluorofenil)metil][(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo

Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
65	2	2		436	2-cloro-4-(((3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil)[2-(trifluorometil)fenil]metil)amino}benzonitrilo
66	2	2		368	2-cloro-4-(((3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil)(fenilmetil)amino}benzonitrilo
67	2	2		402	2-cloro-4-(((2-clorofenil)metil)[(3S)-1-(1-metiletil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
68	4	3		434,5	2-cloro-4-(((2-fluorofenil)metil)[(3S)-5-oxo-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
69	5	3		414	2-cloro-4-(((3S)-1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil)[2-(fluorofenil)metil]amino}benzonitrilo

Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
70	6	2		416,4	2-cloro-4-{{{2-clorofenil}metil}}[(3S)-1-(1-metilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
71	6	2		396,4	2-cloro-4-{{{2-metilfenil}metil}}[(3S)-1-(1-metilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
72	6	2		400,4	2-cloro-4-{{{2-fluorofenil}metil}}[(3S)-1-(1-metilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
73	6	2		418,5	2-cloro-4-{{{2,4-difluorofenil}metil}}[(3S)-1-(1-metilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
74	6	2		418,5	2-cloro-4-{{{2,5-difluorofenil}metil}}[(3S)-1-(1-metilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo

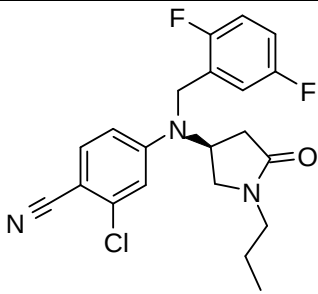
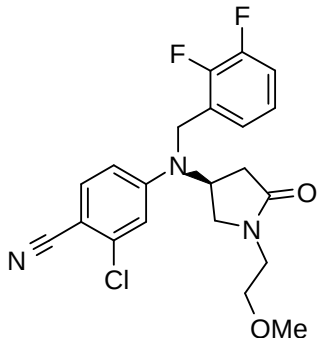
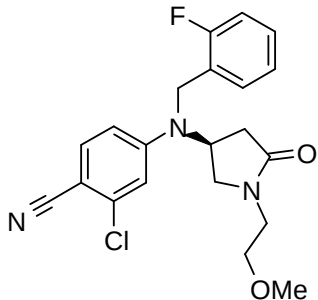
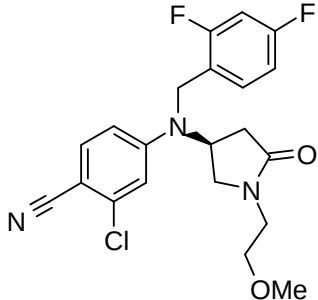
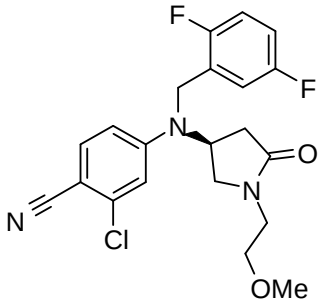
Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
75	6	2		434,6	2-cloro-4-{{{2-cloro-5-fluorofenil}metil}[(3S)-1-(1-metilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
76	6	2		468,4	2-cloro-4-{{{5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil}metil}[(3S)-1-(1-metilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
77	6	2		418,5	2-cloro-4-{{{2,3-difluorofenil}metil}[(3S)-1-(1-metilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
78	6	2		436,5	2-cloro-4-{{{(3S)-1-(1-metilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil}[(2,4,5-trifluorofenil)metil]amino}benzonitrilo
79	6	2		452,3	2-cloro-4-{{{2,5-diclorofenil}metil}[(3S)-1-(1-metilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo

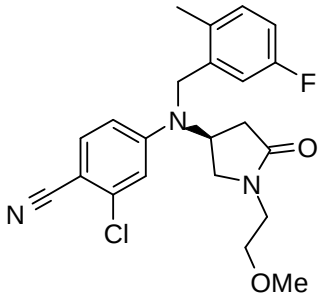
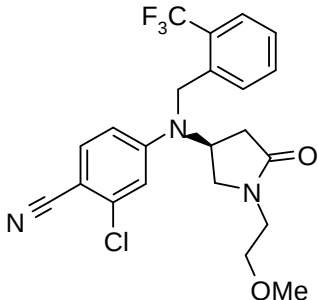
Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
80	6	2		450,3	2-cloro-4-(((3S)-1-(1-(2-(trifluorometil)fenil)metil}amino)benzonitrilo
81	6	2		414,5	2-cloro-4-(((5-fluoro-2-metilfenil)metil)[(3S)-1-(1-(2-(trifluorometil)fenil)metil}amino)benzonitrilo
82	6	2		382,4	2-cloro-4-(((3S)-1-(1-(2-(fenilmetil)amino)benzonitrilo
83	7	2		410,5	2-cloro-4-(((3S)-1-(1-(2-(2-metilfenil)metil)amino)benzonitrilo
84	7	2		430,4	2-cloro-4-(((2-clorofenil)metil)[(3S)-1-(1-(2-(2-metilfenil)metil)amino)benzonitrilo

Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
85	7	2		414,5	2-cloro-4-([(3S)-1-(1-ethylpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil][(2-fluorofenil)metil]amino)benzo nitrilo
86	7	2		432,5	2-cloro-4-([(2,3-difluorofenil)metil][(3S)-1-(1-ethylpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
87	7	2		432,5	2-cloro-4-([(2,4-difluorofenil)metil][(3S)-1-(1-ethylpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
88	7	2		432,5	2-cloro-4-([(2,5-difluorofenil)metil][(3S)-1-(1-ethylpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino)benzonitrilo
89	7	2		428,3	2-cloro-4-([(3S)-1-(1-ethylpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil][(5-fluoro-2-metilfenil)metil]amino)benzo nitrilo

Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
90	7	2		448,4	2-cloro-4-{{(2-cloro-5-fluorofenil)metil}[(3S)-1-(1-etilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
91	7	2		482,3	2-cloro-4-{{[(3S)-1-(1-etilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil][{5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil}metil]amino}benzonitrilo
92	7	2		463,8	2-cloro-4-{{[(2,5-diclorofenil)metil][{(3S)-1-(1-etilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
93	7	2		449,6	2-cloro-4-{{[(3S)-1-(1-etilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil][{2,3,4-trifluorofenil}metil]amino}benzonitrilo
94	7	2		449,8	2-cloro-4-{{[(3S)-1-(1-etilpropil)-5-oxo-3-pirrolidinil][{2,4,5-trifluorofenil}metil]amino}benzonitrilo

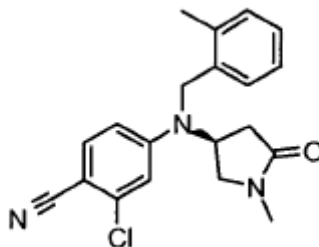
Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
95	8	2		382,7	2-cloro-4-[[2-metilfenil]metil][[(3S)-5-oxo-1-propil-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
96	8	2		404,6	2-cloro-4-[[2,3-difluorofenil]metil][(3S)-5-oxo-1-propil-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
97	8	2		404,6	2-cloro-4-[[2,4-difluorofenil]metil][(3S)-5-oxo-1-propil-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
98	8	2		435,9	2-cloro-4-[[2-(trifluorometil)fenil]metil][(3S)-5-oxo-1-propil-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
99	8	2		400,2	2-cloro-4-[[5-fluoro-2-metilfenil]metil][(3S)-5-oxo-1-propil-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo

Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
100	8	2		404,6	2-cloro-4-[[2,5-difluorofenil]metil][(3S)-5-oxo-1-propil-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
101	9	2		420,3	2-cloro-4-[[2,3-difluorofenil]metil][(3S)-1-[2-(metiloxi)etil]-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
102	9	2		402,7	2-cloro-4-[[2-fluorofenil]metil][(3S)-1-[2-(metiloxi)etil]-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
103	9	2		420,3	2-cloro-4-[[2,4-difluorofenil]metil][(3S)-1-[2-(metiloxi)etil]-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo
104	9	2		420,3	2-cloro-4-[[2,5-difluorofenil]metil][(3S)-1-[2-(metiloxi)etil]-5-oxo-3-pirrolidinil]amino}benzonitrilo

Ej. de referencia N.º	Int	Proced.	Estructura	m/z	Nombre
105	9	2		416,2	2-cloro-4-((5-fluoro-2-metilfenil)metil){(3S)-1-[2-(metiloxi)etil]-5-oxo-3-pirrolidinil}amino)benzonitrilo
106	9	2		452,1	2-cloro-4-((3S)-1-[2-(metiloxi)etil]-5-oxo-3-pirrolidinil){[2-(trifluorometil)fenil]metil}amino)benzonitrilo

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 2-cloro-4-[[[(3S)-1-metil-5-oxo-3-pirrolidinil][(2-metilfenil)metil]amino}benzonitrilo



2. Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la reivindicación 1.
- 5 3. Una composición que comprende a) el compuesto de la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable; y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. El compuesto de la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia médica.
5. Uso del compuesto de la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para tratar endometriosis, fibroma uterino, dismenorrea, menorragia, parto prematuro o esterilidad.
- 10 6. Uso del compuesto de la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para proporcionar anticoncepción o terapia de hormonas.
7. El compuesto de la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, para el uso para tratar endometriosis, fibroma uterino, dismenorrea, menorragia, parto prematuro o esterilidad.
- 15 8. El compuesto de la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, para el uso para proporcionar anticoncepción o terapia de hormonas.