

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95 874

REQUERENTE: ALLERGAN, INC. norte-americana, com sede em
2525 Dupont Drive, P.O. Box 19534, Irvine,
CA 92713-9534, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados N-substi-
tuídos da 3R,4R-etil-/(1-metil-1H-imidazol-
-5-il)metil-2-pirrolidinona e de composi-
ções farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Pamela Albaugh

**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.**

Estados Unidos da América, em 13 de Novembro de 1989 sob
o nº 07/434 929

71 699
16785

PATENTE Nº 95 874

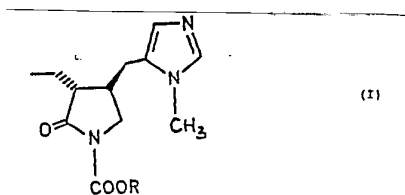
"Processo de preparação de derivados N-
-substituídos da 3R,4R-etil-[(1-metil-
-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona
e de composições farmacêuticas que os
contêm"

para que

ALLERGAN, INC., pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de novos derivados carbonilo da 3R,4R-etil-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona possuindo uma porção lipofílica do tipo carboxiéster no azoto da pirrolidinona. Mais particularmente, o presente invento refere-se ao processo de preparação de novos derivados carbonil-3R,4R-etil-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona N-substituídos de fórmula (I):



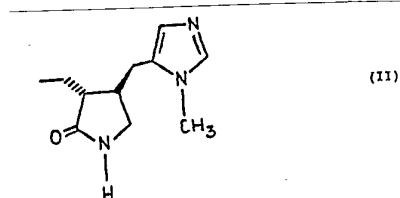
na qual R é um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, e de seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

O processo compreende a reacção de um composto racémico ou opticamente activo de fórmula (II)

71 699

16785

-2-



ou de um seu sal de adição de ácido, com um agente N-acilante capaz de substituir o hidrogênio ligado ao azoto da pirrolidinona dos compostos de fórmula (II) por um grupo $\text{-CO}_2\text{R}$.

O invento refere-se ainda ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo os novos compostos.

Os novos compostos de fórmula (I) são potentes hipotensores oculares, que são valiosos agentes anti-glaucoma. Os compostos são também úteis no tratamento do chamado olho seco.

MEMÓRIA DESCRITIVA

Campo da Invenção

O presente invento refere-se ao processo de preparação de novos compostos químicos possuindo valiosas propriedades farmacológicas. Mais particularmente, o presente invento refere-se a novos derivados N-substituídos da 3R,4R-etil-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona, farmacologicamente activos.

Antecedentes da Invenção

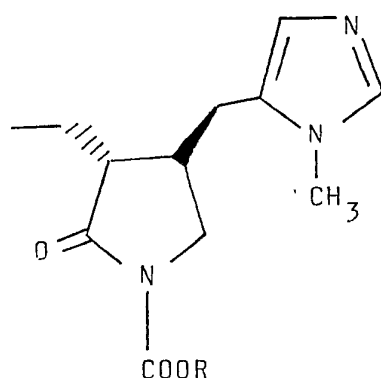
O composto de origem utilizado na preparação dos compostos de acordo com o presente invento, 3R,4R-etil-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona, é conhecido na arte, e, conjuntamente com outros derivados substituídos com alquilo na posição 1 com a mesma estrutura básica, está descrito na Patente dos Estados Unidos Nº 3 470 197. Ali descrevem-se este e certos derivados, sendo úteis como agentes anti-glaucoma. Koda, et al., J. Pharm. Sciences, 62, 2021 (1973) descreve alguns dos compostos da U.S. 3 470 197 como possuidores de actividade colinérgica.

Estruturalmente, o composto de origem relaciona-se com a lactona correspondente, a partir da qual pode ser preparado. A lactona é um conhecido agente anti-glaucoma: 3S,4R-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-3,4-di-hidro-2(3H)-furanona (pilocarpina). Ambos os compostos baixam a pressão intra-ocular por meio de contracção do músculo ciliar e provocam também, simultaneamente, a contracção do músculo da íris levando à diminuição do diâmetro pupilar (miose) no olho do paciente, seguindo administração tópica. A pilocarpina é um composto (3S,4R) opticamente activo que é estereoisomérico com a isopilocarpina, o isómero trans (3R,4R) opticamente activo. Embora a pilocarpina seja uma das drogas comumente utilizadas no aumento do escoamento na terapia de glaucoma, a sua utilização está limitada devido à sua curta duração. O nosso objectivo principal tem sido desenvolver análogos da pilocarpina com uma duração de acção aumentada e penetração corneana aperfeiçoada em relação à pilocarpina.



Sumário do Invento

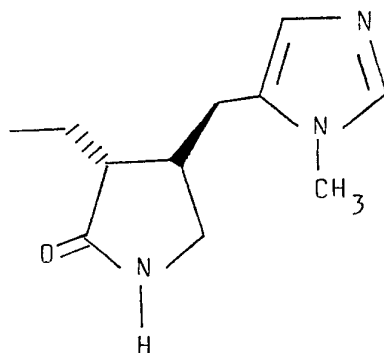
O presente invento refere-se a novos derivados carbonilo da 3R,4R-etil-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona possuindo uma porção lipofílica do tipo carboxiêster no azoto da pirrolidinona. Mais particularmente, o presente invento refere-se a novos derivados carbonilo N-substituídos da 3R,4R-etil-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona de fórmula (I):



(I)

na qual R é um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, e a seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Noutro aspecto, o presente invento refere-se a um processo de preparação dos compostos de fórmula (I), na qual R está definido anteriormente, ou dos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, fazendo reagir um composto racémico ou opticamente activo de fórmula (II):



(II)

-5-

ou um seu sal de adição de ácido. com um agente N-acilante apropriado. Se desejado, os compostos obtidos podem-se converter nos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, ou libertar a partir dos sais de adição de ácido obtidos. Se se emprega um composto de partida racémico, obtêm-se compostos de fórmula (I) na forma de racematos que se podem resolver nos enantiómeros respectivos por processos conhecidos na arte. [Jacques, J.; Collet, A.; Wileu, S.H. "Enantiomers, Racemates and Resolutions", Wiley, NY 1981].

Os novos composto de fórmula (I) são potentes hipotensores oculares que são valiosos agentes antiglaucoma. São também projectados para utilização no tratamento do chamado olho seco, e demonstram uma maior actividade tópica do que os compostos de origem. Consequentemente, num aspecto adicional, o presente invento refere-se a composições farmacêuticas contendo estes compostos ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, como ingredientes activos.

Breve descrição das figuras

A figura 1a mostra o efeito de uma solução a 1% do composto do ex. 12 sobre o diâmetro pupilar em coelhos.

A figura 1b mostra o efeito de uma solução a 1% do composto do ex. 12 sobre a pressão intra-ocular em coelhos.

A figura 2 ilustra o efeito de uma solução a 1% de pilocarpina sobre o diâmetro pupilar em coelhos.

A figura 3 mostra o efeito de uma solução a 0,5% do composto do ex. 12 sobre a pressão intra-ocular em macacos coruja (owl monkey).

A figura 4a ilustra o efeito de uma solução a 1% do composto do exemplo 13 sobre o diâmetro pupilar em coelhos.

A figura 4b ilustra o efeito de uma solução a 1% do composto do ex. 13 sobre a pressão intra-ocular em coelhos.

Descrição detalhada do Invento

O composto de partida na síntese dos compostos de fórmula (I) (R é como definido anteriormente) é a 3R,4R-etil-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona [fórmula (II)], que se

71 699
16785

-6-

pode preparar pela reacção da pilocarpina com amónia num solvente inerte adequado sob as condições reaccionais, como descrito na Patente dos Estados Unidos Nº 3 470 197. O solvente preferido é a própria amónia. A reacção é uma reacção com um único passo e realiza-se convenientemente numa autoclave ou num reactor de alta pressão.

De acordo com o presente invento, faz-se a N-acilação de um composto racémico ou opticamente activo de fórmula (II) ou de um seu sal de adição de ácido, para obter os seus derivados N-substituídos desejados, de fórmula (I).

Preferivelmente, faz-se reagir um composto de fórmula (II) com um derivado halo- ou ciano-formato, de fórmula (III):



ou com um anidrido de fórmula (IV):



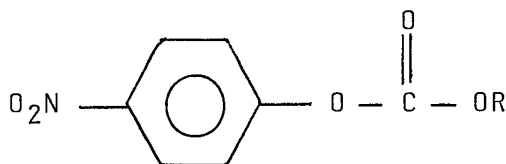
nas quais R é definido como anteriormente,

X é halogéneo ou um grupo ciano, e

R' é um grupo hidrocarboneto ou opcionalmente substituído que é idêntico ou diferente de R, ambos na presença de uma base.

Alternativamente, a acilação dos compostos de fórmula (II) pode-se realizar com ésteres ou carbonatos activos adequados, tais como os carbonatos de O-p-nitrofenilo de fórmula (V):

(V)



na qual R tem o mesmo significado que se definiu anteriormente.



Nas fórmulas anteriores, R, como grupo hidrocarboneto, pode ser alifático, alicíclico ou aromático. Os grupos hidrocarboneto alifáticos podem ser de cadeia linear ou ramificada, saturados ou insaturados, tais como os grupos alquilo, alcanilo ou alcenilo de cadeia linear ou ramificada, contendo normalmente até 20 átomos de carbono. Representantes típicos dos grupos alquilo incluem, por exemplo, grupos metilo, etilo, *n*- e isopropilo, *n*-, *sec*-, *iso*- e *tert*-butilo, *n*- e isopentilo, *n*- e *iso*-hexilo, *n*- e *iso*-heptilo, *n*- e *iso*-octilo, etc.. Uma vez que o substituinte do R no anel pirrolidinona nos compostos de fórmula (I) é desejavelmente uma porção lipofílica, são preferidos grupos R alquilo mais longos de preferência de cadeia ramificada. Grupos alcanilo e alcenilo típicos são vinilo, alilo, propenilo, crotilo, etinilo e propargilo.

Os grupos alicíclicos podem também ser saturados ou insaturados e consequentemente, incluem grupos cicloalcanilo, cicloalcenilo e cicloalcinilo, tais como os grupos ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclo-hexanilo, *exo*- e *endo*-norbornilo, etc. e os respectivos cicloalcenilos e cicloalcinilos que contêm uma ou mais ligações duplas ou triplas.

Os grupos hidrocarboneto aromáticos (grupos arilo) são derivados dos hidrocarbonetos aromáticos contendo um ou mais anéis aromáticos de 6 membros, e incluem fenilo, α - e β -naftilo, benzilo, etc..

Todos estes grupos hidrocarboneto podem possuir um ou mais substituintes idênticos ou diferentes que podem ser selecionados, por exemplo, entre os grupos alquilo, alcanilo ou alcinilo, alcoxil, ariloxil, alcoxicarbonilo, hidroxil, trialkilsilil e halogênis. Nas definições dos substituintes, os termos "alquilo", "alcanilo", "alcinilo", "arilo" sozinhos, ou como parte de outros grupos, têm os mesmos significados que se definiram acima.

O termo "halogênio" utiliza-se para incluir flúor, cloro, bromo e iodo, preferivelmente cloro.

Os compostos particularmente preferidos de fórmula (I) são,



por exemplo:

(3R,4R)-1-carbo-(4-terc-butilbenzoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona e (3R,4R)-1-carbo-(2-propil-1-pentoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona.

Se desejado, um composto de fórmula (I), obtido, na qual R tem o mesmo significado que se definiu anteriormente, converte-se num seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, ou um sal de adição de ácido obtido converte-se no respectivo composto livre ou noutro sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

Os sais de adição de ácido podem-se preparar com ácidos minerais ou orgânicos adequados, tais como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico, o ácido cítrico, o ácido oxálico, o ácido láctico, o ácido maleico, etc., e podem-se preparar por processos conhecidos por si próprios. O requisito previsível é que estes sejam farmacêuticamente aceitáveis para administração ao Homem.

Os processos de resolução de compostos racêmicos de fórmula (I) são conhecidos na arte, e estão descritos em livros de texto comuns de química orgânica, tais como em Jaques, J.; Collet, A.; Wileu, S.H, supra.

A reacção do composto de partida de fórmula (II) com os halo- ou cianoformatos de fórmula (III) ou com os anidridos de fórmula (IV), realiza-se num solvente adequado, preferivelmente inerte, sob as condições reaccionais. Os solventes adequados incluem, mas não estão limitados a, tetra-hidrofurano e dimetil-formamida.

A reacção realiza-se na presença de uma base forte, tal como hidreto de potássio, hidreto de sódio, diisopropilamida de lítio (que se pode preparar por reacção de diisopropilamina e n-butil-lítio).

Embora a temperatura da reacção não seja crítica, realiza-se preferivelmente a reacção a uma temperatura entre cerca de -100°C

71 699

16785

-9-

e cerca de 50°C, mais preferivelmente a cerca de -78°C ou 0°C, dependendo dos reagentes e dos solventes empregues.

Similarmente, a acilação com os carbonatos de O-p-nitrofenilo de fórmula (V) realiza-se num solvente inerte, preferivelmente na presença de uma base forte, tal como hidreto de sódio ou de potássio, preferivelmente entre a temperatura ambiente e 0°C.

Os novos compostos do presente invento exibem valiosas propriedades farmacológicas. Mais particularmente, estes compostos baixam a pressão intra-ocular no olho, e têm actividade tópica aumentada em relação ao composto de partida farmacêuticamente activo, previamente descrito.

As composições farmacêuticas podem-se preparar combinando uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto de fórmula (I), na qual R é como anteriormente definido, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, como ingrediente activo, com um excipiente farmacêutico convencional. Para aplicação oftálmica, preparam-se preferivelmente as soluções utilizando uma solução salina fisiológica como veículo principal. O pH de tais soluções oftálmicas deve manter-se preferivelmente entre 6,5 e 7,2 com um sistema tampão apropriado. As formulações podem também conter conservantes e estabilizantes farmacêuticamente aceitáveis, convencionais.

Os conservantes preferidos que se podem utilizar nas composições farmacêuticas do presente invento incluem, mas não estão limitados a, cloreto de benzalcónio, clorobutanol, timerosal, acetato de fenilmercúrio e nitrato de fenilmercúrio.

Da mesma maneira, podem-se utilizar vários veículos preferidos nas preparações oftálmicas do presente invento. Estes veículos incluem, mas não estão limitados a, pol(álcool vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulose, poloxameros, carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose e água purificada.

Podem-se adicionar ajustadores de tonicidade quando necessário ou conveniente. Estes incluem, mas não estão limitados



a, sais, particularmente cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol e glicerina, ou qualquer ajustador de tonicidade oftálmicamente aceitável.

Podem-se utilizar vários tampões e meios para o ajustamento do pH desde que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Consequentemente, os tampões incluem tampões acetato, tampões citrato, tampões fosfato e tampões borato. Podem-se utilizar ácidos ou bases para ajustar o pH destas formulações, quando necessário.

De um modo similar, um anti-oxidante oftalmicamente aceitável para utilização no presente invento inclui, mas não está limitado a, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisolo butilado e hidroxitolueno butilado.

Outros componentes excipientes que se podem incluir nas preparações oftálmicas são os agentes quelantes. O agente quelante preferido é o edetato di-sódico, embora se possam também utilizar outros agentes quelantes no seu lugar ou conjuntamente com ele.

Os ingredientes são geralmente utilizados nas seguintes quantidades:

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (% p/v)</u>
Agonista Muscarínico	0,1-5
Conservante	0-0,10
Veículo	0-40
Ajustador de tonicidade	1-10
Tampão	0,01-10
Ajustador de pH	q.s. pH 4,5-7,5
Antioxidante	o necessário
Água purificada	a necessária para fazer 100%

Uma preparação oftálmica típica do presente invento está ilustrada no exemplo 27.

Detalhes adicionais do invento estão ilustradas pelos seguintes exemplos não limitativos.



Exemplo I

Teste à actividade farmacológica

Processos

Os compostos teste aplicaram-se topicamente em volumes de 25 μ l (coelhos) ou 10 μ l (macacos coruja). Testaram-se soluções com concentrações do ingrediente activo variando entre 0,5% e 4%. Mediu-se o diâmetro pupilar nos tempos de 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas após o tratamento. Utilizou-se solução salina normal como veículo de controlo, e pilocarpina (0,5-1%) como controlo positivo. Mediu-se também a pressão intra-ocular nos tempos anteriores após o tratamento com os compostos seleccionados. Como a maioria dos compostos eram óleos, dissolveram-se inicialmente em Ácido acético 0,01 N e lavaram-se ao volume final desejado com solução salina normal. Ajustou-se o pH de todas as soluções teste a 5.

Resultados

Determinou-se a penetração corneana por medição da miose, seguindo a aplicação tópica. O efeito dos compostos testados de fórmula (I) sobre o tamanho pupilar em coelhos mostra-se na tabela 1.

TABELA 1

Actividade de compostos de lactama isopilocarpina sobre o tamanho da pupila em coelhos pigmentados

R	EXEMPLO	CONC (%)	DIMINUIÇÃO NO DIAM. PUPILAR (a)		TEMP. PARA	DURAÇÃO (c) (hrs.)
			(mm.)		MAX. (b) (hrs.)	
CH ₃	1	2	-0,5		0,5	6
n-Bu	2	4	-1,2		1	4
i-Bu	3	2	-0,5		1	5

71 699

16785

-12-

TABELA 1 (cont.)

R	EXEMPLO	CONC (%)	DIMINUIÇÃO NO DIAM. TEMPO PARA		
			PUPILAR (a) (mm.)	MAX. (b) (hrs.)	DURAÇÃO (c) (hrs.)
n-Pro	4	2	-0,2	0,5	1
neo-hexilo	5	2	-0,3	1	2
Acetoxi-etilo	26	4	-0,5	1	2
CH ₂ Ph	6	2	0		
t-Bu	7	2	-0,7	0,5	1
i-Pro	8				
2-Trimetilsilil-1-etilo	9	4	-1,5	1	3+
n-Octilo	10	2	-3,2	0,5	3+
4-t-Butil-benzilo	12B	2	-2,2	0,5	6+
n-Hexilo	11	2	-1,2	1	2
2-Propil-1-pentilo	13B	2	-2	1	6+
5-Metil-2-hexilo	14B	2	-1,5	1	4+
4-Metil-1-pentilo	15B	1	-0,8	1	2
4-Metil-1-Benzilo	16B	2	-2	1	3
2,5-Dimetoxi-benzil	17B	2	-1	1	2
n-Carbo-octadecilo (C18)	18B	2	-0,8	0,5	3

TABELA 1 (cont.)

R	EXEMPLO	DIMINUIÇÃO NO DIAM. TEMPO PARA			
		CONC	PUPILAR (a)	MAX. (b)	DURAÇÃO (c)
		(%)	(mm.)	(hrs.)	(hrs.)
5-Carbo-isopropoxi-1-pentilo					
	21B	1	-0,5	2	3
1-Carbometoxi-1-pentilo					
	22B	1	0		
2-Hidroxi-1-hexilo					
	24B	2	-1,3	1	3
exo-norbornilo					
	19B	1	-0,7	0,5	3
endo-norbornilo					
	20B	1	-0,8	2	3

O diâmetro pupilar mediu-se a diferentes tempos após a aplicação tópica dos compostos.

a Diminuição máxima no diâmetro pupilar

b Tempo para que se obteve o efeito máximo

c Tempo em que houve pelo menos uma diminuição de 0,5 mm no diâmetro pupilar ou em que se manteve a resposta máxima.

A seguir à aplicação tópica, provocou-se miose pela maioria dos compostos indicando aperfeiçoamento na penetração corneana. A extensão da miose variou entre cerca de 3% a cerca de 50% de diminuição no diâmetro pupilar. A duração variou entre 1 hora e mais de 6 horas (duração do período experimental). Em geral, a duração relaciona-se com a extensão da miose. No entanto, houve alguns compostos que provocaram uma miose menor que persistiu através do período experimental. Isto sugere um efeito de armazenagem.

Os compostos dos quais R é um grupo 4-terc-butilbenzilo (exemplo 12) ou um grupo 2-propil-1-pentilo (exemplo 13), foram seleccionados para testes adicionais, primariamente porque exibiram a actividade desejada essencialmente sem os efeitos tipicamente associados a este tipo de compostos, tais como hiperemia,



dilatação e derrame.

(3R,4R)-1-carbo-(4-terc-butilbenzoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (Ex. 12)

Efeito no tamanho da pupila

Em coelhos, os compostos teste provocaram uma diminuição relacionada com a dose no diâmetro pupilar. A solução a 1% atingiu a actividade máxima em uma hora (figura 1a), e a actividade foi equivalente à de uma solução a 1% de pilocarpina (figura 2). Uma vez que o composto lactama, de acordo com o invento, é menos potente que a pilocarpina, este resultado sugere que a sua penetração foi provavelmente maior que o dobro da penetração da pilocarpina. A actividade do composto 4-terc-butilbenzoxi manteve-se durante mais de 6 horas (figura 1a), que foi superior à duração da acção de pilocarpina. A razão para isto não é clara, mas pode ser o efeito de armazenagem do composto 4-terc-butilbenzoxi resultando numa produção contínua da lactama, e a lenta hidrólise da lactama.

Efeito na pressão intra-ocular (PIO)

O composto teste provocou uma diminuição de cerca de 4,5 mm Hg na PIO em coelhos, 2 horas após a administração. Esta diminuição na PIO foi ainda aparente após 6 horas (figura 1b). Esta observação foi invulgar porque a pilocarpina não provoca redução na PIO em coelhos normotensos.

O composto teste 4-terc-butilbenzoxi reduziu também a PIO em macacos coruja. No entanto, a velocidade da resposta foi mais lenta, atingindo o máximo 4 horas após a administração (figura 3). Isto sugere uma velocidade da hidrólise do composto, lenta, no tecido ocular do macaco coruja.

(3R,4R)-1-carbo-(2-propil-1-pentoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (Ex. 13)

Efeito no tamanho da pupila

A actividade miótica do composto teste 2-propil-1-pentoxi em coelhos foi muito menor/^{do}que a do composto previamente testado,

4-terc-butilbenzoxi. O efeito máximo obteve-se a 3 horas e depois o tamanho da pupila recuperou gradualmente, mas não voltou ao nível de controlo ao fim do período de teste de 6 horas (figura 4a).

Efeito na pressão intra-ocular (PIO)

O composto teste 2-propil-1-pentoxi provocou uma diminuição de 6 mm Hg na PIO em coelhos (figura 4b). Este efeito foi bilateral. Isto é uma grande diminuição em animais normotensos. No entanto, a PIO no tempo 0 era 27 mm Hg, que era alta. Planearam-se experiências adicionais para confirmar esta observação.

EXEMPLO 1

(3R,4R)-1-carbometoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (processo A)

A uma solução de diisopropilamina (58 mg, 0,57 mmol) em tetra-hidrofurano (THF) (2 ml) a 0°, adicionou-se 251 µl de uma solução 2,5 M de n-butil-lítio (0,63 mmol) em hexano. Agitou-se a solução a 0° durante 15 min., então arrefeceu-se até -78° e adicionou-se (3R,4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (118,2 mg, 0,57 mmol) em THF (2,5 ml) por meio de uma cânula, seguido de um enxaguamento de THF (0,5 ml). Após 2 horas a -78°, adicionou-se cianoformato de metilo (50,9 mg, 0,60 mmol) e manteve-se a reacção a -78° durante 1,5 horas, então aqueceu-se até à temperatura ambiente durante 15 horas. Parou-se a reacção com NaHCO₃ aquoso saturado, extractou-se três vezes com CHCl₃, secou-se (Na₂SO₄), filtrou-se, concentrou-se e cromatografou-se o residuo sobre sílica gel (5% de MeOH saturado com NH₃/CHCl₃) para dar 44,3 mg de (3R,4R)-1-carbometoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo (28%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,38 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,87 (dd, J=7,4 Hz, J=11,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,34 (dd, J=6,4 Hz, J=11,1 Hz, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,60 (dd, J=8,7 Hz, J=15,4 Hz, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,5 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 174,76, 152,10,

71 699

16785

-16-

138,18, 128,37, 127,24, 53,58, 50,53, 49,81, 34,64, 31,36, 27,96, 22,44, 11,00. Esp. massa de alta resolução encontrado 265,1419 para $C_{13}H_{19}N_3O_3$, Δ 0,7 mmu.

EXEMPLO 2

(3R,4R)-1-carbobutoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinona

Sintetizou-se o composto do título por meio do processo A (utilizando cloroformato de n-butilo) para dar 43,4 mg de (3R,4R)-1-carbobutoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo (19%).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7,46 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,26 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,94 (dd, $J=7,4$ Hz, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42 (dd, $J=6,5$ Hz, $J=11,0$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J=5,2$ Hz, $J=15,4$ Hz, 1H), 2,67 (dd, $J=9,0$ Hz, $J=15,5$ Hz, 1H), 2,44-2,28 (m, 2H), 1,81-1,64 (m, 4H), 1,51-1,38 (m, 2H), 1,05 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 0,97 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 174,73, 151,50, 138,11, 128,37, 127,16, 66,53, 50,41, 49,68, 34,56, 31,28, 30,49, 27,90, 22,32, 18,93, 13,59, 10,95. Esp. massa de alta resolução encontrado 307,1900 para $C_{16}H_{25}N_3O_3$, Δ 0,4 mmu.

EXEMPLO 3

(3R,4R)-1-carbo-isobutoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A uma solução de diisopropilamina (54,5 mg, 0,535 mmol) em THF (3 ml) a 0°, adicionou-se 214 μ l de uma solução 2,5M de n-butil-lítio (0,535 mmol) em hexano. Agitou-se a solução a 0° durante 15 min., então adicionou-se por meio de uma cânula (com um enxaguamento de 1 ml de THF) a uma solução de (3R,4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (105,8 mg, 0,51 mmol) à TA (temperatura ambiente). Agitou-se a mistura à TA durante 1h e então adicionou-se cloroformato de isobutilo (73,7 mg, 0,54 mmol). Agitou-se a solução à TA durante 16 horas, parou-se a reação com $NaHCO_3$ aquoso saturado, extractou-se três vezes com clorofórmio, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se, concentrou-se e

71 699

16785

-17-

cromatografou-se o residuo sobre sílica gel (5% de MeOH saturado com $\text{NH}_3/\text{CHCl}_3$) para dar 18,6 mg de (3R,4R)-1-carbo-isobutoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo dourado (12%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,03 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,94 (dd, $J=7,5$ Hz, $J=11,1$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,42 (dd, $J=6,6$ Hz, $J=11,1$ Hz, 1H), 2,85 (dd, $J=5,3$ Hz, $J=15,3$ Hz, 1H), 2,67 (dd, $J=9,0$ Hz, $J=15,4$ Hz, 1H), 2,44-2,28 (m, 2H), 2,11-1,94 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,04 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J=6,7$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,70, 151,55, 138,14, 128,40, 127,22, 72,62, 50,45, 49,68, 34,62, 31,32, 27,96, 27,65, 22,36, 18,94, 11,00. Esp. massa de alta resolução encontrado 307,1902 para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, Δ 0,6 mmu.

EXEMPLO 4

(3R,4R)-1-carbopropoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (PROCESSO B)

A uma suspensão de hidreto de potássio (23,8 mg, 0,59 mmol) em THF (5 ml) a 0° adicionou-se metanol (1,6 mg, 0,05 mmol). Deixou-se a mistura em agitação durante aproximadamente 10 min a 0° , então adicionou-se (3R,4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (99,4 mg, 0,48 mmol) em THF (1,5 ml) por meio de uma cânula, seguido de um enxaguamento de THF (0,5 ml). Aqueceu-se a reacção à TA durante 1 hora, então arrefeceu-se a 0° e adicionou-se cloroformato de propilo (73 mg, 0,60 mmol), gota a gota. Aqueceu-se a mistura à TA e agitou-se durante 3,5 dias. Parou-se a reacção com NaHCO_3 aquoso saturado, extractou-se três vezes com CHCl_3 , secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se, concentrou-se e cromatografou-se o residuo sobre sílica gel (6% de MeOH saturado com $\text{NH}_3/\text{CHCl}_3$) para dar 28,6 mg de (3R,4R)-1-carbopropoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo (43%, ajustado para o material de partida recuperado).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,44 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,19 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 3,92 (dd, $J=7,4$ Hz, $J=11,3$ Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,39 (dd, $J=7,6$ Hz, $J=11,1$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J=5,1$ Hz,

71 699

16785

-18-

J=16,2 Hz, 1H), 2,64 (dd, J=9,6 Hz, J=15,2 Hz, 1H), 2,55-2,43 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 4H), 1,02 (t, J=6,6 Hz, 3H), 0,99 (t, J=6,8 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 175,01, 151,82, 138,36, 128,59, 127,42, 68,17, 50,39, 49,61, 34,58, 31,11, 27,76, 22,20, 21,70, 10,73, 9,95. Esp. massa de alta resolução encontrado 293,1740 para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, Δ 0.1 mmu.

EXEMPLO 5

(3R,4R)-1-carbo-(3,3-dimetil)butoxi-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

Sintetizou-se o composto do título por meio do processo B (utilizando cloroformato de 3,3-dimetil-1-butilo) para dar 17,0 mg de (3R,4R)-1-carbo-(3,3-dimetil)butoxi-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo (10%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,45 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,30 (t, J=7,5 Hz, 2H), 3,92 (dd, J=7,4 Hz, J=11,3 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,40 (dd, J=6,5 Hz, J=11,3 Hz, 1H), 2,82 (dd, J=6,6 Hz, J=15,7 Hz, 1H), 2,64 (dd, J=9,1 Hz, J=15,7 Hz, 1H), 2,41-2,25 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,65 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,03 (t, J=7,4 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,98, 151,80, 138,35, 128,58, 127,45, 64,43, 50,41, 49,64, 41,51, 34,56, 31,10, 29,47, 29,30, 27,77, 22,22, 10,72. Esp. massa de alta resolução encontrado 335.2213 para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, Δ 0.4 mmu.

EXEMPLO 6

(3R,4R)-1-carbobenzoxi-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (R = CH_2Ph)

Sintetizou-se este composto por meio do processo B (utilizando cloroformato de benzilo) para dar 16,5 mg de (3R,4R)-1-carbobenzoxi-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo (8,2%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,45-7,31 (m, 6H), 6,82 (s, 1H), 5,30 (d, J=12,4 Hz, 1H), 5,24 (d, J=12,4 Hz, 1H), 3,92 (dd, J=7,5 Hz, J=11,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,39 (dd, J=6,5 Hz, J=11,2 Hz, 1H), 2,81 (dd, J=4,9 Hz, J=15,7 Hz, 1H), 2,62 (dd,

71 699

16785

-19-

J=8,8 Hz, J=15,2 Hz, 1H), 2,41-2,25 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,01 (t, J=7,5 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 175,02, 151,59, 138,38, 135,38, 128,75, 128,59, 128,53, 128,45, 127,47, 68,04, 50,35, 49,64, 34,60, 31,10, 27,74, 22,18, 10,73. Esp. massa de alta resolução encontrado 341.1733 para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$, Δ 0.6 mmu.

EXEMPLO 7

(3R,4R)-1-carbo-(2-metil-2-propoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (R = t-Bu)

Sintetizou-se este composto por meio do processo B ((utilizando 2-(terc-butoxi-carboniloxi-imino)-2-fenilacetonnitrilo) para dar 135,7 mg de (3R,4R)-1-carbo-(2-metil-2-propoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo (87%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,46 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,89 (dd, J=7,4 Hz, J=11,0 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,36 (dd, J=6,6 Hz, J=11,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, J=5,1 Hz, J=15,2 Hz, 1H), 2,66 (dd, J=8,6 Hz, J=16,2 Hz, 1H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,03 (t, J=7,4 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,97, 149,48, 138,04, 128,48, 127,08, 82,62, 50,13, 49,45, 34,12, 30,84, 27,52, 27,43, 21,85, 10,49. Esp. massa de alta resolução encontrado 307,1900 para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, Δ 0.4 mmu.

EXEMPLO 8

(3R,4R)-1-carbo-(2-propoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinona (R = i-Pro)

Sintetizou-se este composto por meio do processo B (utilizando cloroformato de isopropilo 1,0M em tolueno) para dar 36,8 mg de (3R,4R)-1-carbo-(2-propoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo (33%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,37 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 3,83 (dd, J=7,4 Hz, J=11,1 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,30 (dd, J=6,6 Hz, J=11,1 Hz, 1H), 2,77 (dd, J=5,1 Hz, J=15,4 Hz, 1H), 2,57 (dd, J=9,2 Hz, J=15,6 Hz, 1H), 2,33-2,17 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,3 Hz, 6H), 0,95 (t, J=7,4 Hz, 3H).

71 699

16785

-20-

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 175,18, 151,15, 138,33, 128,62, 127,37, 70,67, 50,35, 49,59, 34,46, 31,11, 27,73, 22,12, 21,53, 10,74. Esp. massa de alta resolução encontrado 293,1741 para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ Δ 0.2 mmu.

EXEMPLO 9

(3R,4R)-1-carbo-(2-trimetilsilil-1-etoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (R=2-Trimetilsilil-1-etil)

Sintetizou-se este composto por meio do processo B (utilizando cloroformato de 2-trimetilsilil-1-etilo) para dar 21,3 mg de (3R,4R)-1-carbo-(2-trimetilsilil-1-etoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo (14%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,42 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,32 (t, $J=8,7$ Hz, 2H), 3,87 (dd, $J=8,1$ Hz, $J=9,1$ Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (dd, $J=7,1$ Hz, $J=11,1$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J=5,6$ Hz, $J=15,2$ Hz, 1H), 2,61 (dd, $J=10,1$ Hz, $J=16,2$ Hz, 1H), 2,36-2,23 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 1,00 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,036 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 175,08, 151,90, 138,37, 128,62, 127,45, 65,23, 50,48, 49,66, 34,52, 31,15, 27,79, 22,25, 17,37, 10,76, 1,91. Esp. massa de alta resolução encontrado 351,1980 para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, Δ 0.2 mmu.

EXEMPLO 10

(3R,4R)-1-carbo-octoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (R = n-Octil)

Sintetizou-se este composto por meio do processo B (utilizando cloroformato de octilo) para dar 80,3 mg de (3R,4R)-1-carbo-octoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo (46%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,34 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,82 (dd, $J=7,4$ Hz, $J=11,1$ Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,29 (dd, $J=6,6$ Hz, $J=11,1$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J=5,6$ Hz, $J=15,7$ Hz, 1H), 2,55 (dd, $J=9,1$ Hz, $J=15,7$ Hz, 1H), 2,32-2,16 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 4H), 1,33-1,13 (m, 10H), 0,92 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,79

71 699

16785

-21-

(t, J=6,8 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,98, 151,68, 138,25, 128,50, 127,29, 66,70, 50,23, 49,51, 34,37, 31,42, 31,03, 28,79, 28,76, 28,20, 27,63, 25,36, 22,24, 22,06, 13,68, 10,62. Esp. massa de alta resolução encontrado 363,2519 para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$, 0.2 mmu.

EXEMPLO 11

(3R,4R)-1-carbo-hexoxi-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (R = n-Hexil)

Sintetizou-se este composto por meio do processo B (utilizando cloroformato de hexilo) para dar 51,4 mg de (3R,4R)-1-carbo-hexoxi-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo (30%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,48 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,25 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,94 (dd, J=7,5 Hz, J=11,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,41 (dd, J=6,5 Hz, J=11,1 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=5,1 Hz, J=15,4 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=8,9 Hz, J=15,2 Hz, 1H), 2,45-2,27 (m, 2H), 1,83-1,67 (m, 4H), 1,47-1,28 (m, 6H), 1,02 (t, J=7,5 Hz, 3H), 0,92 (t, J=6,6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,69, 151,41, 138,04, 128,32, 127,09, 66,75, 50,34, 49,62, 34,48, 31,24, 31,19, 28,34, 27,83, 25,24, 22,32, 22,26, 13,85, 10,90. Esp. massa de alta resolução encontrado 335,2219 para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 1.0 mmu.

EXEMPLO 12

(3R,4R)-1-carbo-(4-terc-butilbenzoxi)-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

(PROCESSO C)

A.

A uma mistura de álcool p-terc-butilbenzílico (329 mg, 2,0 mmol) e piridina (158 mg, 2,0 mmol) em THF (10 ml) à temperatura ambiente, adicionou-se cloroformato de 4-nitrofenilo (402 mg, 2,0 mmol). Deixou-se a mistura reaccional em agitação à temperatura ambiente durante 17 horas. Evaporou-se o solvente sob vácuo, e cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel (EtOAc 15%/hexano) para dar 403,5 mg de carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(4-terc-

71 699

16785

-22-

-butilbenzilo) na forma de um sólido branco (61%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,27 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 7,48-7,38 (m, 6H), 5,30 (s, 2H), 1,36 (s, 9H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 155,4, 152,3, 152,1, 145,2, 131,1, 128,5, 125,6, 125,1, 121,6, 70,7, 34,5, 31,1. Esp. massa de alta resolução encontrado 314,1027 para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_5$, ($M^+-\text{CH}_3$), Δ 0.1 mmu.

(PROCESSO D)

B.

A uma mistura de hidreto de potássio (26 mg, 0,65 mmol) e metanol (1,6 mg, 0,05 mmol) em THF (4 ml) a 0°C adicionou-se (3R,4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (98 mg, 0,47 mmol) em THF (1,5 ml) por meio de uma cânula, seguido de um enxaguamento de THF (0,5 ml). Deixou-se a mistura reaccional em agitação a 0° durante 10 min., e depois à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Arrefeceu-se então a mistura reaccional a 0°C , e adicionou-se carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(4-terc-butilbenzilo) (207 mg, 0,63 mmol) em THF (1,5 ml) por meio de uma cânula, seguido de um enxaguamento de THF (0,5 ml). Deixou-se a mistura reaccional em agitação a 0°C durante 10 min., e depois à temperatura ambiente durante 18 horas. Parou-se a reacção com bicarbonato de sódio saturado. Extractou-se a solução 3x com cloreto de metileno, secaram-se as fases orgânicas combinadas (Na_2SO_4), filtraram-se, concentraram-se e cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel (3,5% de MeOH saturado com $\text{NH}_3/\text{CHCl}_3$) para dar 78,8 mg de (3R,4R)-1-carbo-(4-terc-butilbenzoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de uma espuma (42%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,42-7,30 (m, 5H), 6,83 (s, 1H), 5,25 (d, $J=11$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J=11$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J=8,1$ Hz, $J=10,1$ Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,38 (dd, $J=6,6$ Hz, $J=10,1$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J=4,6$ Hz, $J=16,2$ Hz, 1H), 2,63 (dd, $J=16,2$ Hz, $J=8,6$ Hz, 1H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,29 (s, 9H) 0,99 (t, $J=7,6$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,99, 151,60, 151,41, 138,22, 132,17, 128,44, 128,29, 127,23, 125,53, 67,75, 50,12, 49,49, 34,32, 34,27, 30,93, 27,56, 21,96, 10,60. Esp. mas-

71 699

16785

-23-



sa de alta resolução encontrado 397,2366 para $C_{23}H_{31}N_3O_3$,
0,1 mmu.

EXEMPLO 13

(3R,4R)-1-carbo-(2-propil-1-pentoxi)-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A.

Sintetizou-se carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(2-propil-1-pentilo) por meio do processo C utilizando 2-propil-1-pentanol para dar 397,5 mg de óleo dourado (66%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8,27 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 4,21 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,45-1,29 (m, 8H), 0,93 (t, $J=5,7$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 155,49, 152,50, 145,12, 125,07, 121,65, 72,10, 36,78, 33,05, 19,66, 14,14.

B.

Sintetizou-se (3R,4R)-1-carbo-(2-propil-1-pentoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona por meio do processo D utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(2-propil-1-pentilo) para dar 103,0 mg de óleo (60%)

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7,46 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,15 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,94 (dd, $J=7,4$ Hz, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,42 (dd, $J=6,4$ Hz, $J=11,1$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J=5,2$ Hz, $J=15,4$ Hz, 1H), 2,68 (dd, $J=8,9$ Hz, $J=15,3$ Hz, 1H), 2,43-2,28 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 3H), 1,43-1,28 (m, 8H), 1,04 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,95-0,90 (m, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 174,58, 151,41, 137,98, 128,27, 127,04, 69,25, 50,23, 49,51, 36,54, 34,43, 33,14, 31,19, 27,77, 22,18, 19,58, 14,16, 10,84. Esp. massa de alta resolução encontrado 363,2537 para $C_{20}H_{33}N_3O_3$, 1.5 mmu.

EXEMPLO 14

(3R,4R)-1-carbo(5-metil-2-hexoxi)-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

(MÉTODO E)

71 699

16785

-24-

A.

Utilizou-se o processo C para sintetizar o carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(5-metil-2-hexilo) dando 421,4 mg de óleo (75%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,25 (d, $J=9,4$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=9,4$ Hz, 2H), 4,87-4,79 (m, 1H), 1,78-1,50 (m, 3H), 1,35 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,31-1,19 (m, 2H), 0,89 (d, $J=7,7$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 155,59, 152,00, 145,12, 125,16, 121,72, 77,83, 34,14, 33,49, 27,81, 22,40, 19,66. Esp. massa de alta resolução encontrado 282,1334 para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_5$, Δ 0,7 mmu.

B.

Sintetizou-se (3R,4R)-1-carbo(5-metil-2-hexoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona por meio do processo D utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(5-metil-2-hexilo) para dar 95,2 mg de óleo dourado (64%) na forma de uma mistura de diastêromeros.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,44 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,82 (dd, $J=5,3$ Hz, $J=15,6$ Hz, 1H), 2,63 (dd, $J=8,7$ Hz, $J=15,5$ Hz, 1H), 2,38-2,24 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 3H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,29 (d, $J=6,0$ Hz, 3H), 1,25-1,13 (m, 2H), 1,03 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J=6,8$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,69, 150,81, 150,74, 137,92, 128,27, 126,96, 74,20, 74,15, 50,18, 49,50, 34,39, 34,34, 34,09, 33,32, 31,14, 27,67, 27,57, 22,25, 22,16, 22,06, 19,67, 10,81. Esp. massa de alta resolução encontrado 349,2359 para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$, Δ 0,6 mmu.

EXEMPLO 15

(3R,4R)-1-carbo-(4-metil-1-pentoxi)-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A.

Sintetizou-se carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(4-metil-1-pentilo) utilizando o processo C, excepto que se adicionou

71 699

16785

-25-

cloroformato de 4-nitrofenilo à mistura de 4-metil-1-pentanol, piridina e THF a 0°, e se permitiu que a mistura aquecesse à TA durante a noite.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,31 (d, J=9,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J=9,4 Hz, 2H), 4,32 (d, J=7,7 Hz, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,38-1,30 (m, 2H), 0,96 (d, J=7,7 Hz, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 155,49, 152,44, 145,18, 125,62, 121,71, 69,82, 34,52, 27,59, 26,31, 22,33. Esp. massa de alta resolução encontrado 268,1168 para C₁₃H₁₈NO₅ (MH⁺), Δ 1.7 mmu.

B.

Sintetizou-se (3R,4R)-1-carbo-(4-metil-1-pentoxi)-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona por meio do processo D utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(4-metil-1-pentilo) para dar 71,7 mg de óleo (57%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,43 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,21 (t, J=7,1 Hz, 2H), 3,91 (dd, J=7,4 Hz, J=11,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,39 (dd, J=6,5 Hz, J=11,2 Hz, 1H), 2,82 (dd, J=4,9 Hz, J=15,2 Hz, 1H), 2,64 (dd, J=9,2 Hz, J=15,2 Hz, 1H), 2,41-2,26 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 4H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,31-1,20 (m, 2H), 1,02 (t, J=7,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J=6,5 Hz, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 174,68, 151,36, 137,99, 128,29, 127,02, 66,96, 50,29, 49,58, 34,51, 34,42, 31,21, 27,78, 27,48, 26,26, 22,28, 22,21, 10,87. Esp. massa de alta resolução encontrado 335,2198 para C₁₈H₂₉N₃O₃, Δ 1.1 mmu.

EXEMPLO 16

(3R,4R)-1-carbo-(4-metilbenzoxi)-3-metil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A.

Sintetizou-se carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(4-metilbenzilo) utilizando o processo E para dar 548 mg de sólido branco (89%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,26 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,23 (d, J=8,9 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,36 (s,

71 699

16785

-26-

3H).

B.

Sintetizou-se (3R,4R)-1-carbo-(4-metilbenzoxi)-3-metil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona por meio do processo D utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(4-metilbenzilo) para dar 71,3 mg de óleo (47%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,25 (d, $J=11,8$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J=7,4$ Hz, $J=11,3$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (dd, $J=6,5$ Hz, $J=11,1$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J=5,4$ Hz, $J=15,4$ Hz, 1H), 2,61 (dd, $J=8,9$ Hz, $J=15,4$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,65, 151,08, 138,16, 137,96, 131,94, 129,06, 128,38, 128,22, 126,99, 67,84, 50,17, 49,56, 34,39, 31,15, 27,70, 22,12, 21,02, 10,81. Esp. massa de alta resolução encontrado 355,1883 para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, Δ 1.3 mmu.

EXEMPLO 17

(3R,4R)-1-carbo-(2,5-dimetoxibenzoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A.

Utilizou-se o processo E para sintetizar carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(2,5-dimetoxibenzilo) dando 518 mg de sólido verde pálido (78%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,27 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,93-6,85 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 155,49, 153,26, 152,32, 151,70, 145,13, 125,11, 123,22, 121,65, 116,07, 114,59, 111,51, 66,36, 55,89, 55,62. Esp. massa de alta resolução encontrado 333,0845 para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_7$, Δ 0,4 mmu.

B.

Sintetizou-se (3R,4R)-1-carbo-(2,5-dimetoxibenzoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona por meio do processo D utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(2,5-dime-

71 699

16785

-27-



toxibenzilo) para dar 73,8 mg de óleo dourado (44%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,41 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,82-6,81 (m, 3H), 5,32 (d, $J=13,0$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 3,93 (dd, $J=7,4$ Hz, $J=11,1$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,41 (dd, $J=6,3$ Hz, $J=11,0$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J=10,9$ Hz, $J=15,5$ Hz, 1H), 2,63 (dd, $J=9,0$ Hz, $J=15,4$ Hz, 1H), 2,39-2,26 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,66, 153,29, 151,16, 137,99, 128,30, 127,04, 124,40, 115,05, 113,77, 111,31, 63,40, 55,85, 55,58, 50,29, 49,61, 34,46, 31,19, 27,80, 22,25, 10,88. Esp. massa de alta resolução encontrado 401,1966 para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$, Δ 1.5 mmu.

EXEMPLO 18

(3R,4R)-1-carbo-octadecoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinona

A.

Utilizou-se o processo E para sintetizar carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(octadecilo) dando 483 mg de sólido branco (55%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,26 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 4,28 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 1,75 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 1,47-1,21 (m, 30H), 0,88 (t, $J=6,3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 155,49, 152,38, 145,13, 125,08, 121,61, 69,49, 31,83, 29,62, 29,59, 29,47, 29,39, 29,29, 29,09, 28,39, 25,54, 22,60, 13,99. Esp. massa de alta resolução encontrado 436,3068 para $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NO}_5$ (MH⁺), Δ 0,5 mmu.

B.

Sintetizou-se (3R,4R)-1-carbo-octadecoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona por meio do processo D, utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(octadecilo), para dar 107,6 mg de sólido dourado (50%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,42 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,21 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,91 (dd, $J=8,2$ Hz, $J=11,8$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,38 (dd, $J=6,6$ Hz, $J=11,1$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J=5,1$ Hz, $J=15,3$ Hz, 1H), 2,63 (dd, $J=8,7$ Hz, $J=15,4$ Hz, 1H), 2,47-2,31 (m,

71 699

16785

-28-

2H), 1,85-1,70 (m, 4H), 1,52-1,23 (m, 30H), 1,01 (t, J=7,5 Hz, 3H), 0,88 (t, J=6,6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,62, 151,36, 137,98, 128,27, 127,06, 66,70, 50,27, 49,57, 34,44, 31,73, 31,18, 29,50, 29,39, 29,28, 29,17, 29,01, 28,36, 27,77, 25,54, 22,50, 22,20, 13,95, 10,85. Esp. massa de alta resolução encontrado 503,4095 para $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_3$, Δ 0,8 mmu.

EXEMPLO 19

(3R,4R)-1-carbo-exo-norbornoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A.

Sintetizou-se carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(exo-norbornilo) por meio do processo E para dar 425,9 mg de sólido branco (75%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,28 (d, J=9,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J=9,4 Hz, 2H), 4,72-4,67 (m, 1H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,67-1,09 (m, 7H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 155,46, 151,68, 144,97, 124,99, 121,57, 82,83, 41,25, 38,98, 35,17, 34,96, 27,72, 23,75.

B.

Sintetizou-se (3R,4R)-1-carbo-exo-norbornoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona por meio do processo D, utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(exo-norbornilo), para dar 98,1 mg de óleo (55%) na forma de uma mistura de diastereómeros.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,43 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 3,88 (dd, J=6,4 Hz, J=11,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,35 (dd, J=6,4 Hz, J=11,1 Hz, 1H), 2,82 (dd, J=5,1 Hz, J=15,4 Hz, 1H), 2,62 (dd, J=8,8 Hz, J=15,2 Hz, 1H), 2,42-2,33 (m, 3H), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,63-1,47 (m, 4H), 1,22-1,09 (m, 4H), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,61, 150,75, 137,95, 128,95, 126,97, 79,84, 50,24, 49,48, 41,18, 41,15, 39,12, 39,04, 35,11, 35,05, 34,36, 31,16, 27,82, 27,73, 23,76, 22,12, 10,85. Esp. massa de alta resolução encontrado 345,2043 para

71 699

16785

-29-

C₁₉H₂₇N₃O₃, 0,9 mmu.

EXEMPLO 20

(3R,4R)-1-carbo-endo-norbornoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A.

Sintetizou-se carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(endo-norbornilo) utilizando o processo E para dar 487,6 mg de sólido branco (86%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,27 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J=9,2 Hz, 2H), 5,07-4,99 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,52-1,33 (m, 4H), 1,22-1,14 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 155,79, 152,42, 145,32, 125,24, 121,80, 80,90, 39,97, 37,00, 36,26, 36,15, 28,83, 20,47.

B.

Sintetizou-se (3R,4R)-1-carbo-endo-norbornoxi-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona por meio do processo D, utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(endo-norbornilo), para dar 81,8 mg de óleo (76%) na forma de uma mistura de diastereómeros.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,46 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,07-5,01 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 2,85 (dd, J=5,4 Hz, J=15,6 Hz, 1H), 2,69 (dd, J=9,3 Hz, J=15,3 Hz, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,44-2,23 (m, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 3H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,48-1,31 (m, 4H), 1,15-1,06 (m, 1H), 1,04 (t, J=7,8 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 174,59, 151,26, 137,99, 128,30, 127,04, 78,03, 50,28, 49,49, 40,09, 37,03, 36,73, 36,66, 36,25, 34,44, 34,40, 31,20, 29,05, 27,79, 22,16, 20,96, 10,90, 10,86. Esp. massa de alta resolução encontrado 345,2058 para C₁₆H₂₇N₃O₃, Δ 0,6 mmu.

EXEMPLO 21

(3R,4R)-1-carboxi-(5-carbo-isopropoxi-1-pentil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

71 699

16785

-30-

A.

A uma solução de ϵ -caprolactona (1,14 g, 10,0 mmol) em H_2O (5 ml) a 0° , adicionou-se 12,5 ml de solução 1M em hidróxido de sódio (12,5 mmol). Agitou-se a mistura reaccional a $0^\circ C$ durante 1h e então aqueceu-se à TA durante 18h. A mistura adicionou-se 2,5 ml de ácido clorídrico 1M (2,5 mmol), agitou-se a mistura reaccional à TA durante 30 min., então concentrou-se sob vácuo e secou-se sobre P_2O_5 a 1 mmHg durante 4 dias. Adicionou-se etanol (35 ml a 60°), filtrou-se a mistura através de celite, e lavou-se o precipitado com etanol. Concentrou-se o filtrado sob vácuo, adicionaram-se DMF (70 ml) e 2-bromopropano (1,20 g, 9,76 mmol) ao resíduo, e agitou-se a mistura à TA durante 24h. Adicionou-se acetato de etilo e lavou-se a mistura sucessivamente com H_2O , $H_2O:NaHCO_3$ saturado 10:1, H_2O , então secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se, e concentrou-se para dar 201 mg de óleo. Após se ter dissolvido o óleo em THF (5 ml) e piridina (137 mg, 1,73 mmol) a 0° , adicionou-se cloroformato de 4-nitrofenilo (237,5 mg, 1,18 mmol) de uma vez. Aqueceu-se a mistura reaccional à TA durante 17h, então concentrou-se sob vácuo. Cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel (EtOAc 25%/hexano) para dar 157,3 mg de carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(5-carbo-isopropoxi-1-pentilo) na forma de um óleo (4,6%).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 8,30-8,26 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 5,08-4,95 (m, 1H), 4,31 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2,32 (t, $J=8$ Hz, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,23 (d, $J=7$ Hz, 6H).
 ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 173,08, 155,72, 152,61, 145,42, 125,26, 121,80, 69,06, 67,31, 34,04, 27,85, 24,81, 24,13, 21,45.

B.

Sintetizou-se (3R,4R)-1-carboxi-(5-carbo-isopropoxi-1-pentil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona por meio do processo D, utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(5-carbo-isopropoxi-1-pentilo) para dar 86,4 mg de óleo dourado (65%).

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7,42 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,03-4,93 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 2H), 3,90 (dd, $J=7,4$ Hz, $J=11,2$ Hz,

71 699

16785

-31-

1H), 3,58 (s, 3H), 3,38 (dd, J=6,5 Hz, 11,1 Hz, 1H), 2,82 (dd, J=5,1 Hz, J=15,9 Hz, 1H), 2,64 (dd, J=7,0 Hz, J=15,3 Hz, 1H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,28 (t, J=7,5 Hz, 2H), 1,76-1,60 (m, 6H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,3 Hz, 6H), 1,01 (t, J=7,5 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 174,59, 172,79, 151,29, 137,96, 128,26, 126,98, 67,24, 66,28, 50,22, 49,54, 34,40, 34,20, 31,17, 28,04, 27,71, 25,06, 24,32, 22,15, 21,62, 10,80. Esp. massa de alta resolução encontrado 407,2407 para C₂₁H₃₃N₃O₅, Δ 1,3 mmu.

EXEMPLO 22

(3R-4R)-1-carboxi(1-carbometoxi-1-pentil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A.

A uma solução de ácido DL-2-hidroxicapróico (79,2 mg, 0,60 mmol) em diclorometano (5 ml) a 0°, adicionou-se, gota a gota, diazometano na forma de uma solução em éter dietílico até que persistiu a cor amarela (aproximadamente 4 ml). Deixou-se a mistura em agitação a 0°C durante 45 min., então borbulhou-se argon através da solução durante 5 min.. Concentrou-se a mistura em vácuo e dissolveu-se o resíduo em THF (5 ml) e piridina (71 mg, 0,90 mmol). Após se ter arrefecido a mistura a 0°, adicionou-se cloroformato de 4-nitrofenilo (122,4 mg, 0,61 mmol) de uma vez e permitiu-se que a reação aquecesse à TA e agitou-se durante 18h. Concentrou-se a mistura em vácuo e cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel (EtOAc 10%/hexano) para dar 140,0 mg de carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(1-carbometoxi-1-pentilo) na forma de um óleo (75%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,31-8,28 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 5,06 (t, J=6,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,52-1,32 (m, 4H), 0,94 (t, J=7,1 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 170,00, 155,56, 152,27, 145,62, 125,34, 121,77, 76,45, 52,37, 30,41, 26,68, 21,84, 13,38.

B.

Sintetizou-se (3R-4R)-1-carboxi(1-carbometoxi-1-pentil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona por meio

71 699

16785

-32-

do processo D utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(carbometiloxi-1-pentilo) para dar 46,2 mg de óleo dourado (40%) na forma de uma mistura de diastereómeros.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,43 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,05 (t, $J=6,4$ Hz, 1H), 4,01-3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,51-3,36 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,45-1,27 (m, 4H), 1,05-1,00 (m, 3H), 0,91 (t, $J=7,1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,71, 170,31, 150,64, 138,08, 128,32, 128,25, 127,15, 73,94, 52,29, 50,23, 50,16, 49,56, 34,67, 31,28, 30,54, 27,79, 27,07, 27,02, 22,27, 22,13, 22,03, 13,70, 10,96, 10,91. Esp. massa de alta resolução encontrado 379,2096 para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$, Δ 1,1 mmu.

EXEMPLO 23

(3R-4R)-1-carboxi-(5-carbo-2,5-dimetoxibenzoxi-1-pentil)-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A.

Sintetizou-se carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(5-carbo-2,5-dimetoxibenzoxi-1-pentilo) utilizando o processo E para dar 121,6 mg de óleo amarelo (64%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,27 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,29 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,42 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,83-1,69 (m, 4H), 1,55-1,43 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 173,48, 155,71, 153,59, 152,62, 151,71, 145,42, 125,38, 125,28, 121,81, 115,64, 113,53, 111,52, 69,06, 61,33, 55,78, 55,47, 33,73, 27,86, 24,85, 24,13. Esp. massa de alta resolução encontrado 447,1526 para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_9$, Δ 0,3 mmu.

B.

Sintetizou-se (3R-4R)-1-carboxi-(5-carbo-2,5-dimetoxibenzoxi-1-pentil)-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona por meio do processo D utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(5-carbo-2,5-dimetoxibenzoxi-1-pentilo) para dar

71 699

16785

-33-

28,5 mg de óleo (28%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,43 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,823 (s, 1H), 6,818 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,22 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,90 (dd, $J=7,4$ Hz, $J=11,1$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,38 (dd, $J=6,5$ Hz, $J=11,2$ Hz, 1H), 2,81 (dd, $J=6,4$ Hz, $J=15,3$ Hz, 1H), 2,63 (dd, $J=9,0$ Hz, $J=15,4$ Hz, 1H), 2,45-2,24 (m, 4H), 1,77-1,65 (m, 6H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,01 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 175,05, 173,61, 153,68, 151,83, 151,77, 138,35, 128,58, 127,42, 125,54, 115,70, 113,72, 111,64, 66,41, 61,37, 55,93, 55,63, 50,34, 49,61, 34,49, 33,89, 31,12, 28,01, 27,74, 25,07, 24,27, 22,18, 10,74. Esp. massa de alta resolução encontrado 516,2704 para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_7$, Δ 0,6 mmu.

EXEMPLO 24

(3R,4R)-1-carboxi-[2-(3,4,5,6-tetra-hidro-2H-pirani-2-oxi)-1-hexil]-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinona

A.

Sintetizou-se carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-[2-(3,4,5,6-tetra-hidro-2H-pirani-2-oxi)-1-hexil] por meio do processo E para dar 365,5 mg de óleo (83%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,31-8,26 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,43 (dd, $J=3$ Hz, $J=12$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J=7$ Hz, $J=12$ Hz, 1H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 1H), 1,88-1,30 (m, 12H), 0,95 (t, $J=8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 155,82, 152,83, 145,64, 125,46, 121,91, 97,84, 73,39, 70,35, 62,62, 31,75, 30,64, 27,36, 25,19, 22,46, 19,34, 13,69.

B.

Sintetizou-se (3R,4R)-1-carboxi-[2-(3,4,5,6-tetra-hidro-2H-pirani-2-oxi)-1-hexil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-2-pirrolidinona por meio do processo D utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-[2-(3,4,5,6-tetra-hidro-2H-pirani-2-oxi)-1-hexil], para dar 144,2 mg de óleo (83%) na forma de uma

71 699

16785

-34-

mistura de diastereómeros. A uma solução de (3R-4R)-1-carboxi-[2-(3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piranyl-2-oxi)-1-hexil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (120,0 mg, 0,28 mmol) em diclorometano (10 ml) à TA, adicionou-se metanol (1,98 g, 61,7 mmol) e mono-hidrato do ácido p-toluenossulfónico (74,8 mg, 0,39 mmol), e agitou-se a mistura à TA durante 3 dias. Concentrou-se a mistura, submeteu-se o resíduo a partição entre CH₂Cl₂ e NaHCO₃ aquoso saturado. Extractou-se a fase aquosa três vezes com CH₂Cl₂, secaram-se as fracções orgânicas combinadas (Na₂SO₄), filtraram-se, concentraram-se, e cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel (MeOH 4% saturado com NH₃/CHCl₃) para dar 70,7 mg de (3R-4R)-1-carboxi-(2-hidroxi-1-hexil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo (73%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,42 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,39 (dd, J=6,6 Hz, J=11,0 Hz, 1H), 2,82 (dd, J=5,3 Hz, J=15,6 Hz, 1H), 2,64 (dd, J=8,9 Hz, J=15,3 Hz, 1H), 2,41-2,25 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,51-1,30 (m, 7H), 0,99 (t, J=7,4 Hz, 3H), 0,89 (t=7,1 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 175,17, 151,83, 138,27, 128,46, 127,19, 70,78, 70,73, 68,94, 50,26, 49,46, 34,41, 32,49, 31,08, 27,55, 27,21, 22,26, 22,03, 13,61, 10,63. Esp. massa de alta resolução encontrado 351,2168 para C₁₈H₂₉N₃O₄, Δ 1,0 mmu.

EXEMPLO 25

(3R-4R)-1-carbo-(2-pivaloil-1-hexiloxi)-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A uma solução de (3R-4R)-1-carboxi-(2-hidroxi-1-hexil)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (21,7 mg, 0,062 mmol) e trietilamina (9,4 mg, 0,093 mmol) em diclorometano (2 ml) a 0°, adicionou-se cloreto de trimetilacetilo (10,8 mg, 0,089 mmol), e aqueceu-se a mistura à TA e agitou-se durante 18h. Parou-se a reacção com NaHCO₃ aquoso saturado, extractou-se três vezes com CH₂Cl₂, secaram-se os extractos orgânicos combinados, filtraram-se, e concentraram-se. Cromatografou-se o

resíduo sobre sílica gel (MeOH 2% saturado com $\text{NH}_3/\text{CHCl}_3$) para dar 8,4 mg de uma mistura diastereomérica de (3R-4R)-1-carbo-(2-pivaloil-1-hexiloxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo (31%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,43 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,17-5,08 (m, 1H), 4,46-4,29 (m, 1H), 4,17-4,03 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 4H), 1,18 (s, 9H), 0,99 (m, 3H), 0,89 (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 178,42, 178,36, 174,95, 174,89, 151,44, 151,31, 138,40, 128,60, 128,55, 127,49, 74,45, 70,85, 70,73, 67,21, 67,13, 64,45, 50,41, 50,30, 49,60, 38,66, 34,55, 31,16, 30,03, 27,84, 26,90, 22,31, 22,24, 22,14, 13,63, 10,76. Esp. massa de alta resolução encontrado 435,2724 para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$, Δ 0,9 mmu.

EXEMPLO 26

(3R-4R)-1-carbo-(1-acetoxi-1-etoxi)-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona e (3R-4R)-1-acetil-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A uma solução de diisopropilamina (76 mg, 0,75 mmol) em THF (2,0 ml) a 0°, adicionou-se 300 μl de uma solução 2,5M de n-butil-lítio (0,75 mmol) em hexano. Agitou-se a solução a 0° durante 12 min., então adicionou-se (3R-4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (148,0 mg, 0,71 mmol) em THF (2,0 ml) por meio de uma cânula seguida de um enxaguamento de THF (1,0 ml), e aqueceu-se a mistura à TA. Após 1,5h, adicionou-se carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-(1-acetioxi-1-etilo), Alexander, J., Cargill, R., Michelson, S.R., Schwam, H., Journal of Medicinal/Chemistry, 31, (1988), p. 318-322, (202,3 mg, 0,75 mmol) em THF (1,5 ml), por meio de uma cânula seguido de um enxaguamento de THF (0,5 ml), e agitou-se a mistura reaccional à TA durante 18h. Parou-se a reacção com H_2O : NaHCO_3 aquoso saturado 20:1, extractou-se três vezes com CHCl_3 , secaram-se os extractos orgânicos combinados (Na_2SO_4), filtraram-se,

concentraram-se, e cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel (MeOH 3% em saturado com $\text{NH}_3/\text{CHCl}_3$) para dar 23,6 mg de uma mistura 3:1 de (3R-4R)-1-carbo-(1-acetoxi-1-etoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona e (3R-4R)-1-acetil-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo amarelo (10%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,49 (s, 1H), 6,94 (s, 0,25H), 6,93 (s, 0,25H), 6,89 (s, 1H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,46-3,37 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,57 (s, 0,75H), 2,45-2,29 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,59 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1,06 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,65, 174,59, 171,12, 168,89, 149,23, 138,18, 128,28, 127,31, 127,19, 126,97, 90,27, 50,90, 50,36, 50,29, 49,57, 48,58, 34,64, 34,27, 31,33, 27, 86, 27,80, 24,95, 22,27, 22,22, 20,81, 19,63, 10,50, 11,11, 10,95. Esp. massa de alta resolução encontrado 337,1639 para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$, Δ 0,1 mmu.

EXEMPLO 27

(3R-4R)-1-carbo-[4-(4-metoxifenil)butiloxil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A.

Utilizou-se o processo C para sintetizar carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-[4-(4-metoxifenil)butilo] dando 162,7 mg de sólido branco (94%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,22 (dd, $J=2,2$ Hz, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,37-7,32 (m, 4H), 6,90 (dd, $J=2,0$ Hz, $J=6,7$ Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,96 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H), 0,97 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 160,1, 155,8, 152,7, 145,5, 130,8, 126,2, 125,3, 121,9, 114,7, 70,9, 67,6, 31,0, 19,0, 13,5. Esp. massa de alta resolução encontrado 345,1210 para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6$, Δ 0,2 mmu.

B.

(PROCESSO F)

A uma solução de (3R-4R)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona (77 mg, 0,37 mmol) em THF (7,0 ml) à

-37-

TA, adicionou-se hidreto de potássio (18 mg, 0,45 mmol) e metanol (1,2 mg, 0,04 mmol). Agitou-se a mistura reaccional à TA durante 1h, então arrefeceu-se a 0° e adicionou-se carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-[4-(4-metoxifenil)butilol (141 mg, 0,41 mmol) em THF (3,0 ml), gota a gota. Manteve-se a mistura reaccional a 0° durante 1h, então agitou-se à TA durante 18,5h. Parou-se a reacção com NaHCO₃ a 10%. Extractou-se a mistura duas vezes com EtOAc, secou-se (Na₂SO₄), filtrou-se, concentrou-se, e cromatografou-se o residuo sobre sílica gel (MeOH 5% saturado com NH₃/CHCl₃) para dar 105,5 mg de (3R-4R)-1-carbo-[4-(4-metoxifenil)butiloxil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona na forma de um óleo praticamente incolar (69%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 7,42 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 3H), 4,25-4,19 (m, 2H), 3,89 (dd, J=7,4 Hz, J=11,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (dd, J=6,6 Hz, J=11,1 Hz, 1H) 2,81 (dd, J=5,3 Hz, J=15,5 Hz, 1H), 2,67-2,57 (m, 3H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 174,9, 158, 151,7, 138,3, 134,0, 129,3, 128,5, 127,3, 113,8, 66,4, 55,0, 50,2, 49,5, 34,4, 34,1, 31,0, 27,7, 27,6, 27,3, 22,1, 10,7. Esp. massa de alta resolução encontrado 413,2299 para C₂₃H₃₁N₃O₄, Δ 1,6 mmu.

EXEMPLO 28

(3R-4R)-1-carbo-[3-(3,4-dimetoxifenil)propoxil]-3-etil-4[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona

A.

Utilizou-se o processo C para sintetizar carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-[3-(3,4-dimetoxifenil)propilol dando 162,3 mg de um sólido praticamente branco (90%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,25 (e, J=9,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,72 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,11-2,06 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 155,6, 152,5, 149, 147,5, 145,3, 135,1, 125,1, 121,6, 120,1, 111,6, 111,2, 68,4, 55,5, 55,4, 30,9, 29,7. Esp. massa de alta resolução encontrado 379,1496 para C₁₈H₂₃N₂O₇ (MNH₄)⁺, Δ 0,9 mmu.



B.

Sintetizou-se (3R,4R)-1-carbo-[3-(3,4-dimetoxifenil)propoxil]-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona por meio do processo F utilizando carbonato de O-(4-nitrofenil)-O'-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil] para dar 53,1 mg de óleo amarelo (41%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,43 (s, 1H), 6,83-6,72 (m, 4H), 4,25 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (dd, J=6,6 Hz, J=11,1 Hz, 1H), 2,82 (dd, J=5,1 Hz, J=15,4 Hz, 1H), 2,68 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,05-2,0 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,01 (t, J=7,4 Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): 174,9, 151,6, 149, 147,4, 138,2, 133,6, 128,5, 127,2, 120,3, 111,71, 111,68, 111,28, 65,8, 55,7, 55,6, 50,2, 49,5, 34,3, 31,3, 31,0, 29,8, 27,6, 22, 10,6. Esp. massa de alta resolução encontrado 430,2326 para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5$, Δ 1,6 mmu.

EXEMPLO 29

Preparação oftálmica

A composição de uma preparação oftálmica típica de acordo com o presente invento mostra-se abaixo:

Ingrediente	Quantidade (% p/v)
Ingrediente activo	0,15
Cloreto de Benzalcónio	0-0,10
Poli(álcool vinílico)	0-40
(Grau 20-90)	
Cloreto de sódio	1-10
Citrato de sódio, desidratado	0,01-10
Ácido cítrico, mono-hidratado	0,01-2
Água purificada	q.s. para fazer 100%

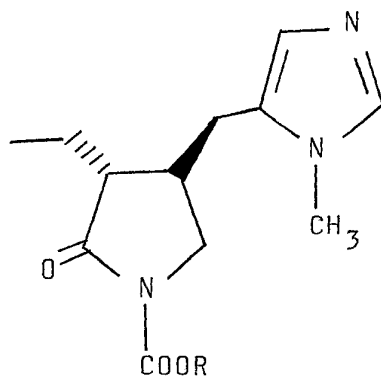
71 699

16785

-39-

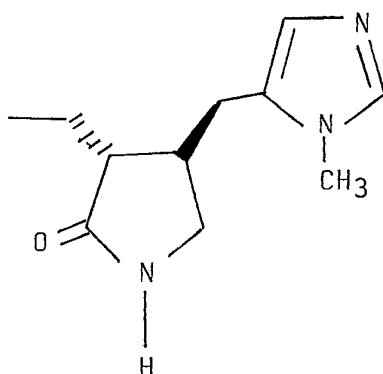
REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de composto racêmicos e opticamente activos de fórmula (I)



(I)

na qual R é um grupo hidrocarboneto substituído ou não substituído e de seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis caracterizado por compreender a reacção de um composto racémico ou opticamente activo de fórmula (II)



(II)

ou de um seu sal de adição de ácido, com um agente N-acilante capaz de substituir o hidrogénio ligado ao azoto da pirrolidinona dos compostos de fórmula (II) por um grupo -CO₂R.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado

71 699

16785

-40-

por o referido agente N-acilante ser um halo- ou cianoformato, um anidrido ou um éster.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o referido agente N-acilante ser um derivado halo- ou cianoformato da fórmula (III)



ou um anidrido de fórmula (IV)

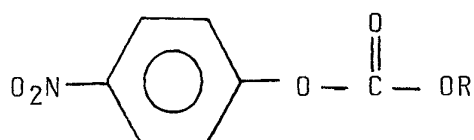


nas quais R é definido como anteriormente,

X é halogéneo ou um grupo ciano, e

R¹ é um grupo hidrocarboneto opcionalmente substituído, que é idêntico ou diferente de R.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o referido agente N-acilante ser um éster de fórmula (V)



(V)

na qual R é definido como anteriormente.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido composto ser seleccionado de entre o grupo consistindo em:

(3R-4R)-1-carbo-(4-terc-butilbenzoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-2-pirrolidinona;

(3R-4R)-1-carbo-(2-propil-1-pentoxi)-3-etil-4-[(1-metil-1H-

71 699

16785

-41-

-imidazol-5-il)metil-2-pirrolidinona, e seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

6 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se misturar uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um composto definido na reivindicação 1, como ingrediente activo, com um excipiente farmacêutico convencional.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por a composição se apresentar sob a forma de uma solução oftálmica.

Lisboa, 13. III. 1990

Por ALLERGAN, INC.

-O AGENTE OFICIAL-

O ADJUNTO

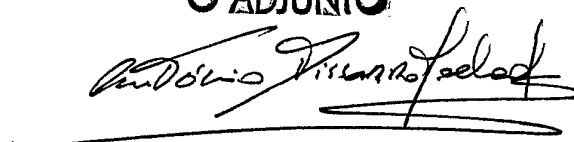
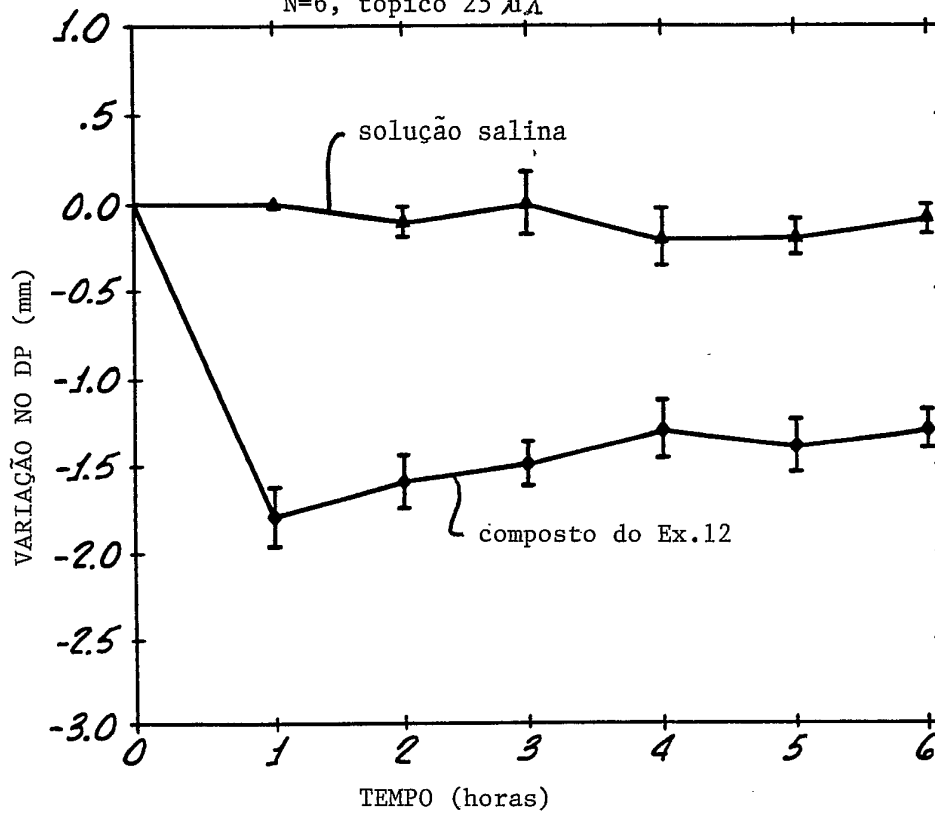


FIG. 1a.

Efeito da solução a 1% do composto do Ex.12
sobre o diâmetro pupilar em coelhos NZ X DB
N=6, tópico 25 μ l

**FIG. 1b.**

Efeito da solução a 1% do composto do Ex.12
sobre a pressão intra-ocular em coelhos NZ X DB
N=6, tópico 25 μ l

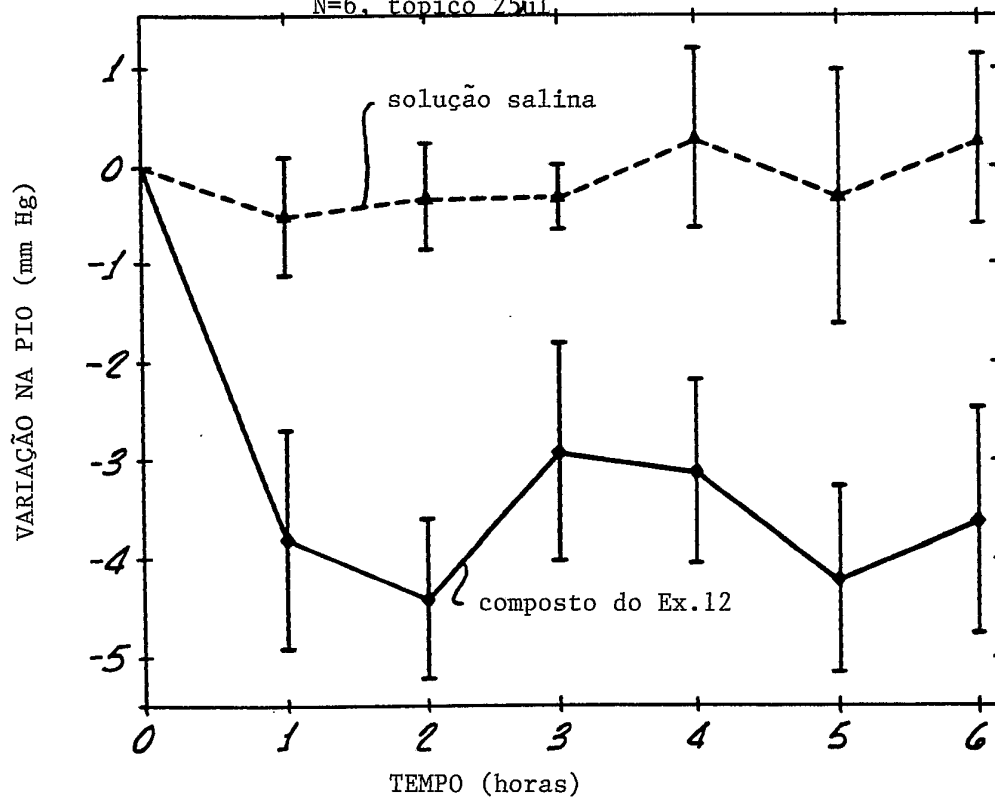
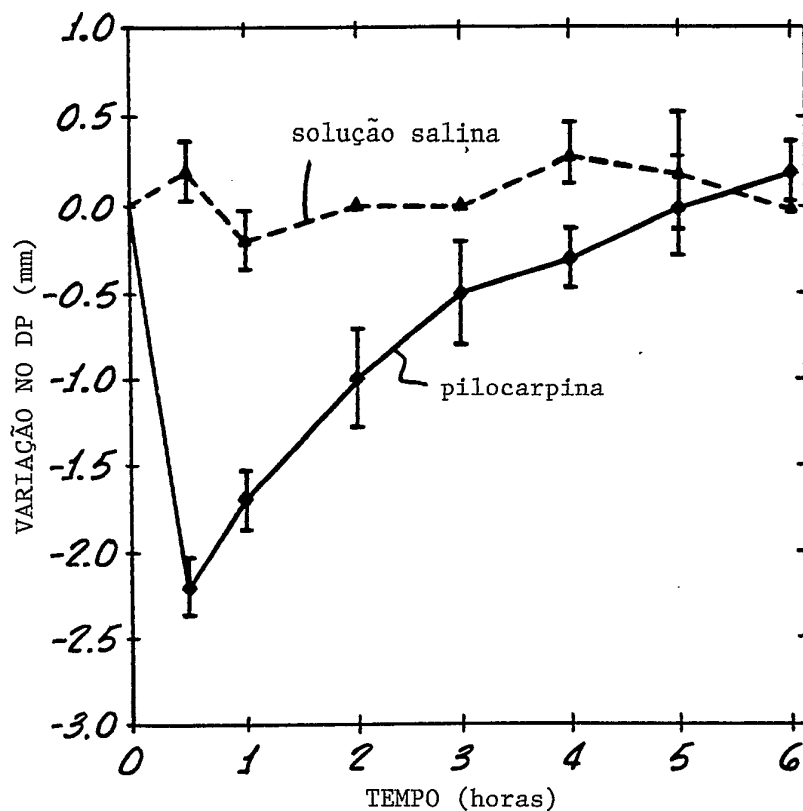


Fig. 2.

Efeito de pilocarpina a 1% sobre o diâmetro pupilar em coelhos NZ X DB N=3, tópico 25 μ l

**Fig. 3.**

Efeito da solução a 0,5% do composto do Ex.12 sobre a pressão intra-ocular em macacos coruja N=6, 10 μ l tópico

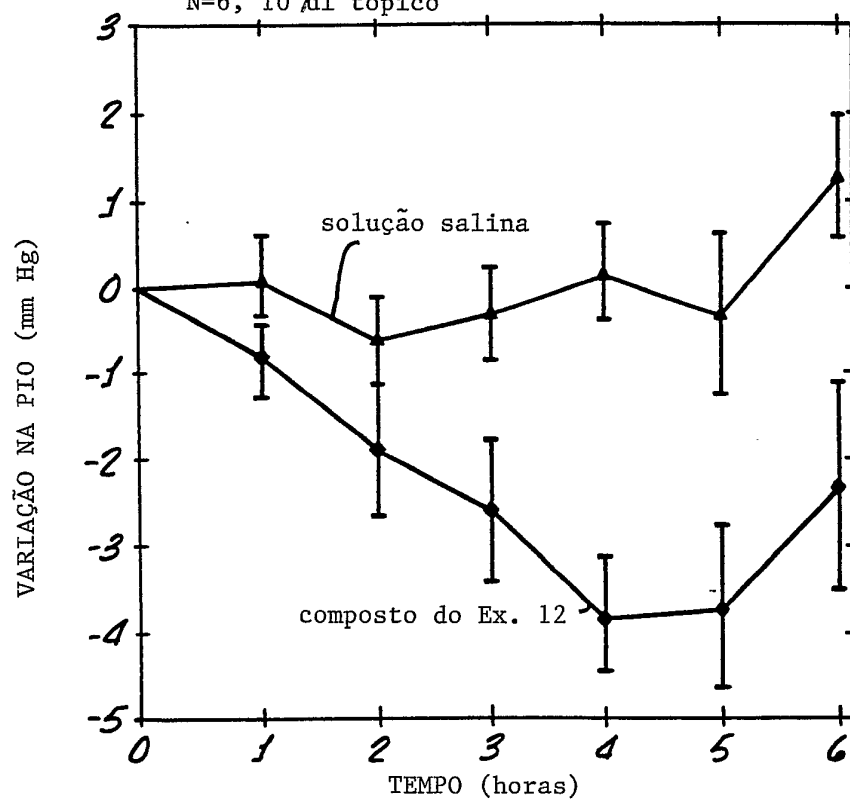
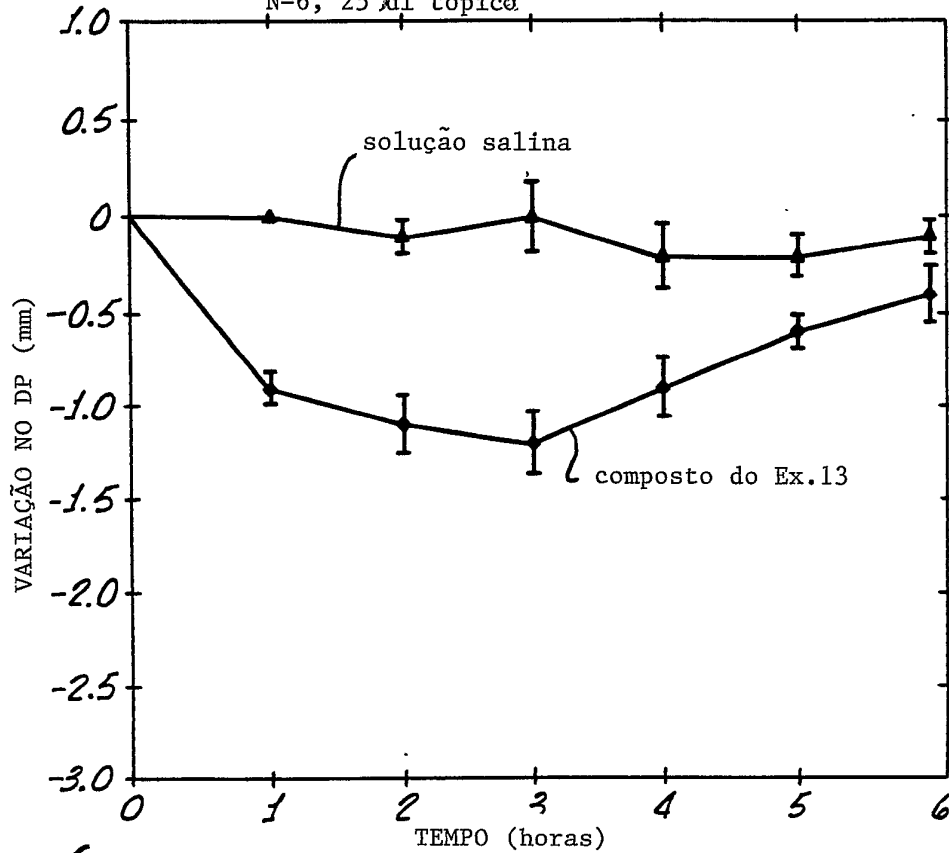


Fig. 4a.

Efeito da solução a 1% do composto do Ex.13
sobre o diâmetro pupilar em coelhos NZ X DB
N=6, 25 μ l tópico

**Fig. 4b.**

Efeito da solução a 1% do composto do Ex.13 sobre
a pressão intra-ocular em coelhos NZ X DB N=3, 25 μ l tópico

