



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0108664-2 B1

(22) Data do Depósito: 21/02/2001

(45) Data de Concessão: 26/07/2016



* B R P I 0 1 0 8 6 6 4 B 1 *

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 207/00

(30) Prioridade Unionista: 23/02/2000 GB 0004297.8

(73) Titular(es): UCB PHARMA S.A.

(72) Inventor(es): EDMOND DIFFERDING, BENOÎT KENDA, BÉNÉDICTE LALLEMAND, ALAIN MATAGNE, PHILIPPE MICHEL, PATRICK PASAU, PATRICE TALAGA

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UM COMPOSTO".

A presente invenção diz respeito a derivados de 2-oxo-1-pirrolidina, a processos para prepará-los, a composições farmacêuticas que os
5 contenham e ao seu uso como produtos farmacêuticos. A Patente Européia Nº 0 162 036 B1 divulga o composto (S)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, que é conhecido sob o Nome Não Registrado Internacional de levetiracetam.

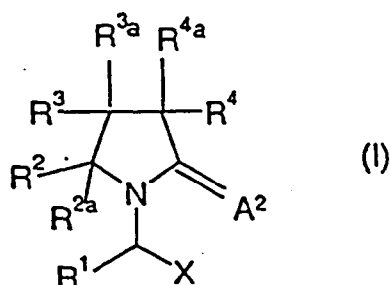
O levetiracetam, um composto levorrotatório, é divulgado como um agente protetor para o tratamento e prevenção de agressões do tipo
10 hipóxico e isquêmico do sistema nervoso central. Este composto também é eficaz no tratamento da epilepsia, uma indicação terapêutica para a qual demonstrou que o seu enantiômero dextrorrotatório a (R)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, também conhecido da Patente Européia Nº 0 165 919 B1, carece completamente de atividade (A. J. GOWER et al., Eur. J.
15 Pharmacol., 222, (1992), 193 a 203).

A α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida racêmica e seus análogos são conhecidos da Patente Britânica Nº 1 309 692. A Patente U.S. Nº 3 459 738 divulga derivados de 2-oxo-1-pirrolidina acetamida. A Patente Européia Nº 0 645 139 B1 divulga a atividade ansiolítica do levetiracetam. O
20 Pedido PCT Nº PCT/EP00/11808 divulga o uso de levetiracetam para o tratamento curativo e/ou profilático de distúrbios bipolares, enxaqueca, dor crônica ou neuropática bem como combinações de levetiracetam com pelo menos um composto que induza a inibição neural mediada pelos receptores GABA_A.

25 Foi agora surpreendentemente verificado que certos análogos de levetiracetam, particularmente aqueles que carregam outra substituição no anel de pirrolidona, demonstram propriedades terapêuticas acentuadamente

melhoradas.

Em um aspecto, a invenção fornece portanto um composto tendo a fórmula I ou um sal deste farmacologicamente aceitável,



em que

5 X é $-CA^1NR^5R^6$ ou $-CA^1OR^7$ ou $-CA^1-R^8$ ou CN;

A^1 e A^2 são independentemente oxigênio, enxofre ou $-NR^9$;

R^1 é hidrogênio, alquila, arila ou $-CH_2-R^{1a}$ em que R^{1a} é arila, heterociclo, halogênio, hidróxi, amino, nitro ou ciano;

10 R^2 , R^3 e R^4 são os mesmos ou diferentes e cada um é independentemente hidrogênio, halogênio, hidróxi, tiol, amino, nitro, nitróxi, ciano, azido, carbóxi, amido, ácido sulfônico, sulfonamida, alquila, alquenila, alquinila, éster, éter, arila, heterociclo ou um derivado de óxi, derivado de tio, derivado de amino, derivado de acila, derivado de sulfonila ou derivado de sulfinila;

15 R^{2a} , R^{3a} e R^{4a} são os mesmos ou diferentes e cada um é independentemente hidrogênio, halogênio, alquila, alquenila, alquinila ou arila;

20 R^5 , R^6 , R^7 e R^9 são os mesmos ou diferentes e cada um é independentemente hidrogênio, hidróxi, alquila, arila, heterociclo ou um derivado de óxi; e

R^8 é hidrogênio, hidróxi, tiol, halogênio, alquila, arila, heterociclo ou um derivado de tio;

com as condições de que pelo menos um de R^2 , R^3 , R^4 , R^{2a} ,

R^{3a} e R^{4a} seja outro que não hidrogênio; e que quando o composto é uma mistura de todos os isômeros possíveis, X é $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, A^2 é oxigênio e R^1 é hidrogênio, metila, etila ou propila então a substituição no anel de pirrolidina é outra que não mono, di ou tri-metila ou mono-etila; e que quando R^1 , R^2 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} e R^{4a} são cada um hidrogênio, A^2 é oxigênio e X é CONR^5R^6 então R^3 é diferente de carbóxi, éster, amido, oxo-pirrolidina substituída, hidróxi, derivado de óxi, amino, derivados de amino, metila, naftila, fenila opcionalmente substituída pelos derivados de óxi ou na posição para por um átomo de halogênio.

10 Nas definições apresentadas abaixo, a menos que de outro modo estabelecido, R^{11} e R^{12} são os mesmos ou diferentes e cada um é independentemente amido, alquila, alquenila, alquinila, acila, éster, éter, arila, aralquila, heterociclo ou um derivado de óxi, derivado de tio, derivado de acila, derivado de amino, derivado de sulfonila ou derivado de sulfinila, 15 cada um opcionalmente substituído com qualquer grupo adequado, incluindo, mas não limitado a, uma ou mais porções selecionadas de alquila inferior ou outros grupos como descrito abaixo como substituintes para alquila.

O termo “derivado de óxi”, como aqui usado é definido como incluindo grupos $-\text{O}-R^{11}$ em que R^{11} é como definido acima exceto para 20 “derivado de óxi”. Os exemplos não limitantes são alcóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, acilóxi, oxiéster, oxiamido, alquilsulfonilóxi, alquilsulfinilóxi, arilsulfonilóxi, arilsulfinilóxi, arilóxi, aralcóxi ou heterocicloóxi tal como pentilóxi, alilóxi, metóxi, etóxi, fenóxi, benzilóxi, 2-naftilóxi, 2-piridilóxi, metilenodióxi, carbonato.

25 O termo “derivado de tio” como aqui usado, é definido como incluindo grupos $-\text{S}-R^{11}$ em que R^{11} é como definido acima exceto para “derivado de tio”. Os exemplos não limitantes são alquiltio, alqueniltio, alquiniltio e ariltio.

O termo “derivado de amino” como aqui usado, é definido

como incluindo grupos -NHR^{11} ou -NRHR^{12} em que R^{11} e R^{12} são como definidos acima. Os exemplos não limitantes são mono ou di-alquil, alquenil, alquinil e arilamino ou amino misto.

O termo “derivado de acila” como aqui usado, representa um radical derivado do ácido carboxílico e assim é definido como incluindo grupos da fórmula $\text{R}^{11}\text{-CO-}$, em que R^{11} é como definido acima e também pode ser hidrogênio. Os exemplos não limitantes são formila, acetila, propionila, isobutirila, valerila, lauroíla, heptanodioíla, ciclohexanocarbonila, crotonoíla, fumaroíla, aciloíla, benzoíla, naftoíla, furoíla, nicotinoíla, 4-carboxibutanoíla, oxalila, etoxalila, cisteinila, oxamoíla.

O termo “derivado de sulfonila” como aqui usado, é definido como incluindo um grupo da fórmula $\text{-SO}_2\text{-R}^{11}$, em que R^{11} é como definido acima exceto para “derivado de sulfonila”. Os exemplos não limitantes são alquilsulfonila, alquenilsulfonila, alquinilsulfonila e arilsulfonila.

O termo “derivado de sulfinila” como aqui usado, é definido como incluindo um grupo da fórmula -SO-R^{11} , em que R^{11} é como definido acima exceto para “derivado de sulfinila”. Os exemplos não limitantes são alquilsulfinila, alquenilsulfinila, alquinilsulfinila e arilsulfinila.

O termo “alquila”, como aqui usado, é definido como incluindo radicais de hidrocarboneto saturados, monovalentes tendo porções retas, ramificadas ou cíclicas ou combinações destes e contendo de 1 a 20 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono para alquila não cíclica e de 3 a 6 átomos de carbono for cicloalquila (nestes dois casos preferidos, a menos que de outro modo especificado, “alquila inferior”). As porções de alquila podem ser opcionalmente substituídas por 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de halogênio, hidróxi, tiol, amino, nitro, ciano, tiocianato, acila, acilóxi, derivado de sulfonila, derivado de sulfinila, alquilamino, carbóxi, éster, éter, amido, azido, cicloalquila, ácido sulfônico, sulfonamida, derivado de tio,

oxiéster, oxiamido, heterociclo, vinila, alcóxi C₁₋₅, arilóxi C₆₋₁₀ e arila C₆₋₁₀.

Os grupos alquila preferidos são metila, etila, propila, isopropila, butila, iso ou terc-butila, e 2,2,2-trimetiletila cada um opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, hidróxi, tiol, amino, nitro e ciano, tal como trifluorometila, triclorometila, 2,2,2-tricloroetila, 1,1-dimetil-2,2-dibromometila, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetila.

O termo “alquenila” como aqui usado, é definido como incluindo radicais de hidrocarboneto, insaturados, tanto ramificados quanto não ramificados, tendo pelo menos uma ligação dupla tal como etenila (= vinila), 1-metil-1-etenila, 2,2-dimetil-1-etenila, 1-propenila, 2-propenila (= alila), 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 4-pentenila, 1-metil-4-pentenila, 3-metil-1-pentenila, 1-hexenila, 2-hexenila e outros e sendo opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, hidróxi, tiol, amino, nitro, ciano, arila e heterociclo tal como mono e di-halo vinila onde halo é flúor, cloro ou bromo.

O termo “alquinila” como aqui usado, é definido como incluindo um radical hidrocarboneto ramificado ou não ramificado contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, por exemplo etinila, 2-propinila (= propargila) e outros e sendo opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte selecionado do grupo que consiste de halogênio, hidróxi, tiol, amino, nitro, ciano, arila e heterociclo, tal como haloetinila.

Quando presentes como grupos de ligação em ponte, alquila, alquenila e alquinila representam cadeias retas ou ramificadas, C₁₋₁₂, preferivelmente alquilenos C₁₋₄ ou C₂₋₁₂, preferivelmente porções de alquilenos ou alquinilenos C₂₋₄, respectivamente.

Os grupos onde derivados ramificados são convencionalmente qualificados por prefixos tais como “n”, “sec”, “iso” e outros (por exemplo, “n-propila”, “sec-butila”) estão na forma n a menos que de outro modo

estabelecido.

O termo “arila” como aqui usado, é definido como incluindo um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático consistindo de 1 a 3 anéis e contendo de 6 a 30 átomos de carbono pela remoção de um hidrogênio, tal como fenila e naftila cada um opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, tiol, amino, nitro, ciano, acila, acilóxi, sulfonila, sulfinila, alquilamino, carbóxi, éster, éter, amido, azido, ácido sulfônico, sulfonamida, alquilsulfonila, alquilsulfinila, alquiltio, oxiéster, oxiamido, arila, alcóxi C1-6, arilóxi C6-10, alquila C1-6, haloalquila C1-6. Os radicais de arila são preferivelmente monocíclicos contendo de 6 a 10 átomos de carbono. Os grupos arila preferidos são fenila e naftila cada um opcionalmente substituído por 1 a 5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, nitro, amino, azido, alcóxi C1-6, alquiltio C1-6, alquila C1-6, haloalquila C1-6 e fenila.

O termo “halogênio”, como aqui usado, inclui um átomo de Cl, Br, F, I.

O termo “hidróxi”, como aqui usado, representa um grupo da fórmula -OH.

O termo “tiol”, como aqui usado, representa um grupo da fórmula -SH.

O termo “ciano”, como aqui usado, representa um grupo da fórmula -CN.

O termo “nitro”, como aqui usado, representa um grupo da fórmula -NO₂.

O termo “nitróxi”, como aqui usado, representa um grupo da fórmula -ONO₂.

O termo “amino”, como aqui usado, representa um grupo da fórmula -NH₂.

O termo “azido”, como aqui usado, representa um grupo da

fórmula $-N_3$.

O termo “carbóxi”, como aqui usado, representa um grupo da fórmula $-COOH$.

O termo “ácido sulfônico”, como aqui usado, representa um grupo da fórmula $-SO_3H$.

O termo “sulfonamida”, como aqui usado, representa um grupo da fórmula $-SO_2NH_2$.

O termo “éster” como aqui usado é definido como incluindo um grupo da fórmula $-COO-R^{11}$ em que R^{11} é como definido acima exceto derivado de óxi, derivado de tio ou derivado de amino.

O termo “éter” é definido como incluindo um grupo selecionado de grupos alquila C_{1-50} retos ou ramificados alquila ou alquenila ou alquinila C_{2-50} retos ou ramificados ou uma combinação dos mesmos, interrompidos por um ou mais átomos de oxigênio.

O termo “amido” é definido como incluindo um grupo da fórmula $-CONH_2$ ou $-CONHR^{11}$ ou $-CONR^{11}R^{12}$ em que R^{11} e R^{12} são como definidos acima.

O termo “heterociclo”, como aqui usado é definido como incluindo uma porção de alquila, alquenila ou alquinila cíclicas aromáticas ou não aromáticas como definido acima, tendo pelo menos um átomo de O, S e/ou N interrompendo a estrutura de anel carbocíclico e opcionalmente, um dos carbonos da estrutura de anel carbocíclico pode ser substituído por uma carbonila. Os exemplos não limitantes de heterociclos aromáticos são piridila, furila, pirrolila, tienila, isotiazolila, imidazolila, benzimidazolila, tetrazolila, quinazolinila, quinolizinila, naftiridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, quinolila, isoquinolila, isobenzofuranila, benzotienila, pirazolila, indolila, indolizinila, purinila, isoindolila, carbazolila, tiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, tieno(2,3-b)furanila, fuopiranila, benzofuranila, benzoxepinila, isooxazolila, oxazolila, tiantrenila, benzotiazolila ou benzoxazolila, cinolinila, ftalazinila,

quinoxalinila, fenantridinila, acridinila, perimidinila, fenantrolinila, fenotiazinila, furazanila, isocromanila, indolinila, xantenila, hipoxantinila, pteridinila, 5-azacitidinila, 5-azauracilila, triazolopiridinila, imidazolopiridinila, pirrolopirimidinila e pirazolopirimidinila opcionalmente substituídos por alquila ou como descrito acima no lugar dos grupos alquila. Os exemplos não limitantes de heterociclos não aromáticos são tetraidrofuranoila, tetraidropiranila, piperidinila, piperidila, piperazinila, imidazolidinila, morfolino, morfolinila, 1-oxaespíro(4,5)dec-2-ila, pirrolidinila, 2-oxo-pirrolidinila, porções de açúcar (isto é, glicose, pentose, hexose, ribose, frutose, que também podem ser substituídas) ou os mesmos que podem ser opcionalmente substituídos com qualquer grupo adequado, incluindo mas não limitado a uma ou mais porções selecionadas de alquila inferior ou outros grupos como descrito acima no lugar dos grupos alquila. O termo “heterociclo” também inclui grupos espiro bicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos, em que qualquer um dos anéis de heterocíclico acima é fundido a um ou dois anéis independentemente selecionados de um anel de arila, um anel de ciclo-hexano, um anel de ciclo-hexeno, um anel de ciclopentano, um anel de ciclopenteno ou um outro anel heterocíclico monocíclico ou onde um grupo heterocíclico monocíclico é ligado em ponte por um grupo alquilenos, tal como quinuclidinila, 7-azabíciclo(2,2,1)heptanila, 7-oxabíciclo(2,2,1)-heptanila, 8-azabíciclo (3,2,1)octanila.

Nas definições acima deve ser entendido que quando um substituinte tal como R^2 , R^3 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 está ligado ao resto da molécula por intermédio de um heteroátomo ou uma carbonila, uma cadeia reta ou ramificada, C1-12, preferivelmente alquilenos C1-4 ou C2-12, preferivelmente alquenilenos C2-4 ou uma ponte de alquinileno podem ser opcionalmente interpostos entre o heteroátomo ou a carbonila e o ponto de ligação ao resto da molécula.

Os exemplos preferidos de X são $-\text{COO } R^7$ ou $-\text{CONR}^5R^6$, em

que R^5 , R^6 e R^7 são preferivelmente hidrogênio, alquila C1-4, fenila ou alquilfenila.

Preferivelmente X é carbóxi ou $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, em que R^5 e R^6 são preferivelmente hidrogênio, alquila C1-4, fenila ou alquilfenila,
5 especialmente $-\text{CONH}_2$.

Preferivelmente A^1 e A^2 são cada um oxigênio.

Preferivelmente R^1 é hidrogênio, alquila, especialmente alquila C1-12, particularmente alquila inferior ou arila especialmente fenila.

Os exemplos de grupos R^1 preferidos são metila, etila, propila,
10 isopropila, butila, iso ou terc-butila, 2,2,2-trimetiletila cada um opcionalmente ligado por intermédio de uma ponte de metileno ou os mesmos substituídos por pelo menos um átomo de halogênio tal como trifluorometila, triclorometila, 2,2,2-tricloroetila, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetila, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetila.

15 R^1 como etila é especialmente preferido.

Preferivelmente R^2 e R^{2a} são independentemente hidrogênio, halogênio ou alquila, especialmente alquila inferior.

Os exemplos de grupos R^2 e R^{2a} preferidos são independentemente hidrogênio, halogênio ou metila, etila, propila, isopropila,
20 butila, iso ou terc-butila, 2,2,2-trimetiletila ou os mesmos substituídos por pelo menos um átomo de halogênio tal como trifluorometila, triclorometila, 2,2,2-tricloroetila, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetila, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetila.

Especialmente pelo menos um e o mais preferivelmente ambos
25 de R^2 e R^{2a} são hidrogênio.

Preferivelmente R^{3a} , R^4 e R^{4a} são independentemente hidrogênio, alquila, especialmente metila ou etila ou arila especialmente fenila ou aralquila, especialmente benzila.

Os exemplos de grupos R^{3a} , R^4 e R^{4a} preferidos são

independentemente hidrogênio, halogênio ou metila, etila, propila, isopropila, butila, iso ou terc-butila, 2,2,2-trimetiletila ou os mesmos substituídos por pelo menos um átomo de halogênio tal como trifluorometila, triclorometila, 2,2,2-tricloroetila, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetila, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloro-
5 etila.

Especialmente pelo menos um e o mais preferivelmente ambos de R^4 e R^{4a} são hidrogênio.

R^{3a} é particularmente hidrogênio ou alquila, especialmente alquila inferior e é mais preferivelmente hidrogênio.

10 Preferivelmente R^3 é hidrogênio, alquila C1-12, especialmente alquila C1-6, cada um opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halogênio, ciano, tiocianato ou alcóxi e ligados ao anel diretamente ou por intermédio de um grupo tio, sulfinila, sulfonila, carbonila ou oxicarbonila e opcionalmente, uma ponte de alquilenos
15 C1-4, particularmente metileno; alquenila ou alquinila C2-6, especialmente alquenila ou alquinila C2-3 cada um opcionalmente substituído por um ou mais halogênios; azido; ciano; amido; carbóxi; triazolila, tetrazolila, pirrolidinila, piridila, 1-oxidopiridila, tiomorfolinila, benzodioxolila, furila, oxazolila, pirimidinila, pirrolila, tiadiazolila, tiazolila, tienila ou piperazinila
20 cada um opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, alquila C1-6 e fenila e ligados ao anel diretamente ou por intermédio de um grupo carbonila ou uma ponte de alquilenos C1-4, particularmente metileno; naftila; ou fenila, fenilalquila ou fenilalquenila cada um opcionalmente substituído por um ou mais substituintes
25 selecionados de halogênio, alquila C1-6, haloalquila C1-6, alcóxi C1-6, alquila C1-6 tio, amino, azido, fenila e nitro e cada um ligado ao anel diretamente ou por intermédio de um grupo óxi, sulfonila, sulfonilóxi, carbonila ou carbonilóxi e opcional e adicionalmente uma ponte de alquilenos C1-4, particularmente metileno.

Também, preferivelmente, R^3 é alquila C1-6 opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, tiocianato, azido, alcóxi, alquiltio, fenilsulfonila; nitróxi; alquenila ou alquinila C2-3 cada um opcionalmente substituído por um ou mais
 5 halogênios ou por acetila; tetrazolila, piridila, furila, pirrolila, tiazolila ou tienila; ou fenila ou fenilalquila cada um opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, alquila C1-6, haloalquila C1-6, alcóxi C1-6, amino, azido, fenila e nitro e cada um ligado ao anel diretamente ou por intermédio de uma ponte de sulfonilóxi e opcional e
 10 adicionalmente uma de alquilenos C1-4, particularmente metileno.

Outros exemplos de grupos R^3 preferidos são hidrogênio, halogênio ou metila, etila, propila, isopropila, butila, iso ou terc-butila, 2,2,2-trimetiletila ou os mesmos substituídos por pelo menos um átomo de halogênio tal como trifluorometila, triclorometila, 2,2,2-tricloroetila, 1,1-
 15 dimetil-2,2-dibromoetila, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetila.

R^3 é especialmente alquila C1-4 opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, tiocianato ou azido; alquenila ou alquinila C2-5, cada um opcionalmente substituído por um ou mais halogênios; tienila; ou fenila opcionalmente substituído por um ou mais
 20 substituintes selecionados de halogênio, alquila C1-6, haloalquila C1-6 ou azido.

Outros exemplos de grupos R^3 preferidos são alquila C1-6 e haloalquenila C2-6.

Preferivelmente R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila, butila, iso ou terc-butila, 2,2,2-trimetiletila, especialmente hidrogênio ou metila.
 25

Especialmente pelo menos um e o mais preferivelmente ambos de R^5 e R^6 são hidrogênio.

Preferivelmente R^7 é hidrogênio, metila, etila, propila,

isopropila, butila, iso ou terc-butila, 2,2,2-trimetiletila, metóxi, etóxi, fenila, benzila ou os mesmos substituídos por pelo menos um átomo de halogênio tal como trifluorometila, clorofenila.

5 Preferivelmente R^7 é hidrogênio, metila ou etila especialmente hidrogênio.

Preferivelmente R^8 é hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila, butila, iso ou terc-butila, 2,2,2-trimetiletila, fenila, benzila ou os mesmos substituídos por pelo menos um átomo de halogênio tal como trifluorometila, clorobenzila.

10 Preferivelmente R^8 é hidrogênio ou metila.

As combinações de um ou mais destes grupos de compostos preferidos são especialmente preferidos.

Um grupo particular de compostos da fórmula I (Compostos IA) compreende aqueles em que,

15 A^2 é oxigênio;

X é $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ou $-\text{COOR}^7$ ou $-\text{CO}-\text{R}^8$ ou CN ;

R^1 é hidrogênio ou alquila, arila, halogênio, hidróxi, amino, nitro, ciano;

20 R^2 , R^3 , R^4 , são os mesmos ou diferentes e cada um é independentemente hidrogênio ou halogênio, hidróxi, amino, nitro, ciano, acila, acilóxi, um derivado de sulfonila, um derivado de sulfinila, um derivado de amino, carbóxi, éster, éter, amido, ácido sulfônico, sulfonamida, alcóxicarbonila, um derivado de tio, alquila, alcóxi, oxiéster, oxiamido, arila, um derivado de óxi, heterociclo, vinila e R^3 pode adicionalmente representar
25 alquenila C2-5, alquinila C2-5 ou azido cada um opcionalmente substituído por um ou mais halogênio, ciano, tiociano, azido, ciclopropila, acila e/ou fenila; ou fenilsulfonilóxi por meio do qual qualquer porção fenila pode ser substituída por um ou mais halogênio, alquila, haloalquila, alcóxi, nitro, amino e/ou fenila; mais preferivelmente metila, etila, propila, isopropila,

butila ou isobutila.

R^{2a} , R^{3a} e R^{4a} são hidrogênio.

R^5 , R^6 , R^7 são os mesmos ou diferentes e cada um é independentemente hidrogênio, hidróxi, alquila, arila, heterociclo ou derivado de óxi; e

R^8 é hidrogênio, hidróxi, tiol, halogênio, alquila, arila, heterociclo, alquiltio ou derivado de tio.

Dentro destes Compostos 1A, R^1 é preferivelmente metila, etila, propila, isopropila, butila ou isobutila; mais preferivelmente metila, etila ou n-propila.

R^2 e R^4 são preferível e independentemente hidrogênio ou halogênio ou metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila; e mais preferivelmente são cada um hidrogênio.

R^3 é preferivelmente alquila C1-5, alquenila C2-5, alquinila C2-5, ciclopropila, azido, cada um opcionalmente substituído por um ou mais halogênio, ciano, tiociano, azido, alquiltio, ciclopropila, acila e/ou fenila; fenila; fenilsulfonila; fenilsulfonilóxi, tetrazol, tiazol, tienila, furila, pirrol, piridina, por meio do qual qualquer porção fenila pode ser substituída por um ou mais halogênio, alquila, haloalquila, alcóxi, nitro, amino; e/ou fenila; o mais preferivelmente metila, etila, propila, isopropila, butila ou isobutila.

X é preferivelmente -COON ou -COOMe ou -COOEt ou -CONH₂; o mais preferivelmente -CONH₂.

Um outro grupo particular de compostos da fórmula I (Compostos 1B) compreende aqueles em que,

X é -CA¹NH₂, -CA¹NHCH₃ ou -CA¹N(CH₃)₂;

R^1 é alquila ou fenila;

R^3 é alquila, alquenila, alquinila, ciano, isotiocianato, éter, carboxila, amido, arila, heterociclo; ou

R^3 é CH₂R¹⁰ em que R¹⁰ é hidrogênio; cicloalquila, oxiéster,

oxialquilsulfonila, oxiarilsufonila, aminoalquilsulfonila, aminoarilsulfonila, nitróxi, ciano, isotiocianato, azido, alquiltio, ariltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, heterociclo, arilóxi, alcóxi ou trifluoroetila;

R^{3a} é hidrogênio, alquila ou arila (especialmente com a
5 condição de que quando R^{3a} é hidrogênio, R^3 é outro que não metila);

ou R^3R^{3a} forma um cicloalquila;

e R^2 , R^{2a} , R^4 e R^{4a} são cada um hidrogênio.

Dentro dos compostos da fórmula 1,

R^1 é preferivelmente alquila especialmente C1-12, mais
10 particularmente alquila C1-6 e é o mais preferivelmente etila;

R^2 , R^{2a} , R^{3a} e R^{4a} são preferivelmente hidrogênio;

R^3 é preferivelmente selecionado de hidrogênio; alquila C1-
12, especialmente alquila C1-6, cada um opcionalmente substituído por um
ou mais substituintes selecionados de hidróxi, halogênio, ciano, tiocianato ou
15 alcóxi e ligados ao anel diretamente ou por intermédio de um grupo tio,
sulfinila, sulfonila, carbonila ou oxicarbonila e opcional e adicionalmente
uma ponte de alquilenos C1-4, particularmente metileno; alquenila ou
alquinila C2-6, especialmente alquenila ou alquinila C2-3, cada um
opcionalmente substituído por um ou mais halogênios; azido; ciano; amido;
20 carbóxi; triazolila, tetrazolila, pirrolidinila, piridila, 1-oxidopiridila,
tiomorfolinila, benzodioxolila, furila, oxazolila, pirimidinila, pirrolila,
tiadiazolila, tiazolila, tienila ou piperazinila cada um opcionalmente
substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, alquila
C1-6 e fenila e ligados ao anel diretamente ou por intermédio de um grupo
25 carbonila ou uma ponte de alquilenos C1-4, particularmente metileno; naftila;
ou fenila, fenilalquila ou fenilalquenila cada um opcionalmente substituído
por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, alquila C1-6,
haloalquila C1-6, alcóxi C1-6, alquila C1-6 tio, amino, azido, fenila e nitro e
cada um ligado ao anel diretamente ou por intermédio de um grupo óxi,

sulfonila, sulfonilóxi, carbonila ou carbonilóxi e opcional e adicionalmente uma ponte de alquilenos C1-4, particularmente metileno;

R^{3a} é preferivelmente hidrogênio ou alquila C1-4;

R^4 e R^{4a} são preferível e independentemente hidrogênio, alquila C1-4, fenila ou benzila.

Um outro grupo de compostos da fórmula I (Compostos 1C) compreende aqueles na forma racêmica em que, quando X é $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ e R^1 é hidrogênio, metila, etila ou propila, então a substituição no anel de pirrolidina é outra que não mono, di ou tri-metila ou mono-etila.

Um outro grupo de composto da fórmula I (Compostos 1D) compreende aqueles na forma racêmica em que, quando X é $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ e R^1 é hidrogênio ou alquila C1-6, alquenila ou alquinila C2-6 ou cicloalquila, cada um não substituído, então a substituição no anel é outra que não pelo alquila, alquenila ou alquinila, cada um não substituído.

Um outro grupo particular de compostos da fórmula I (Compostos 1E) compreende aqueles em que,

X é $-\text{CA}^1\text{NH}_2$;

R^1 é H;

R^3 é azidometila, iodometila, etila opcionalmente substituído por 1 a 5 átomos de halogênio, n-propila opcionalmente substituído por 1 a 5 átomos de halogênio, vinila opcionalmente substituído por um ou dois metila, e/ou 1 a 3 átomos de halogênio, acetileno opcionalmente substituído por alquila C1-4, fenila ou halogênio;

R^{3a} é hidrogênio ou halogênio, preferivelmente flúor;

e R^2 , R^{2a} , R^4 e R^{4a} são cada um hidrogênio; como seus racematos ou na forma enantiomericamente enriquecida, preferivelmente os enantiômeros puros.

Um outro grupo particular de compostos da fórmula I (Compostos 1F) compreende aqueles em que,

X é $-CA^1NH_2$;

R^1 é H;

R^3 é alquila C1-6, alquênica C2-6 ou alquinila C2-6
opcionalmente substituído por azido, oxinitro, 1 a 6 átomos de halogênio;

5 R^{3a} é hidrogênio ou halogênio, preferivelmente flúor;

e R^2 , R^{2a} , R^4 e R^{4a} são cada um hidrogênio; como seus
racematos ou na forma enantiomericamente enriquecida, preferivelmente os
enantiômeros puros.

10 Em todos os escopos mencionados acima quando o átomo de
carbono ao qual R^1 está ligado é assimétrico está preferivelmente na
configuração "S".

Os "sais farmacêuticamente aceitáveis" de acordo com a
invenção incluem as formas de base e ácido terapeuticamente ativos, não
tóxicos que os compostos da fórmula I são capazes de formar.

15 A forma de sal de adição de ácido de um composto da fórmula
I que ocorre na sua forma livre como uma base pode ser obtida tratando-se a
base livre com um ácido apropriado tal como um ácido inorgânico, por
exemplo, um hidroálico tal como hidrocloreto ou hidrobrometo, sulfúrico,
nitrato, fosfórico e outros; ou um ácido orgânico, tal como, por exemplo,
20 acético, hidroxiacético, propanóico, láctico, pirúvico, malônico, succínico,
maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanossulfônico,
etanossulfônico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, ciclâmico,
salicílico, p-aminossalicílico, pamóico e outros.

25 Os compostos da fórmula I contendo prótons ácidos podem
ser convertidos nas suas formas de sal de adição de base terapeuticamente
ativos, não tóxicos, por exemplo, sais metálicos ou de amina, pelo tratamento
com bases orgânicas e inorgânicas apropriadas. As formas de sal básico
apropriadas incluem, por exemplo, sais de amônio; sais de metal alcalino e
alcalino terroso, por exemplo, sais de lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e

outros, sais com bases orgânicas, por exemplo, sais de N-metil-D-glucamina, hidrabamina, e sais com aminoácidos tais como, por exemplo, arginina, lisina e outros.

5 Ao contrário as ditas formas salinas podem ser convertidas nas formas livres pelo tratamento com uma base ou ácido apropriados.

Os compostos da fórmula I e seus sais podem estar na forma de um solvato, que está incluída dentro do escopo da presente invenção. Tais solvatos incluem por exemplo hidratos, alcoolatos e outros.

10 Muitos dos compostos da fórmula I e alguns dos seus intermediários têm pelo menos um centro estereogênico na sua estrutura. Este centro estereogênico pode estar presente em uma configuração R ou S, as ditas notações R e S são usadas em correspondência com as regras descritas em Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11 a 30.

15 A invenção também diz respeito a todas as formas estereoisoméricas tais como as formas enantioméricas e diastereoisoméricas dos compostos da fórmula I ou suas misturas (incluindo todas as misturas possíveis de estereoisômeros).

20 Além disso, certos compostos da fórmula I que contêm grupos alquenila podem existir como isômeros Z (zusammen) ou E (entgegen). Em cada exemplo, a invenção inclui isômeros tanto em mistura quanto separados individuais.

Os substituintes múltiplos no anel de pirrolidona também podem encontra-se na conexão cis ou trans em relação um ao outro com respeito ao plano do anel de pirrolidona.

25 Alguns dos compostos da fórmula I também podem existir nas formas tautoméricas. Tais formas embora não explicitamente indicadas na fórmula acima são intencionadas a estarem incluídas dentro do escopo da presente invenção.

Com respeito à presente invenção referência a um composto

ou compostos é intencionada a abranger este composto em cada uma de suas formas isoméricas possíveis e suas misturas a menos que a forma isomérica particular seja especificamente aludida.

5 A invenção também inclui dentro do seu escopo formas de pró-droga dos compostos da fórmula I e seus vários sub-escopos e sub-grupos.

O termo “pró-droga” como aqui usado inclui as formas de composto que são rapidamente transformadas in vivo no composto precursor de acordo com a invenção, por exemplo, pela hidrólise no sangue. Os pró-
10 drogas são compostos que carregam grupos que são removidos pela biotransformação antes de exibirem a sua ação farmacológica. Tais grupos incluem porções que são facilmente clivadas in vivo a partir do composto que o carrega, cujo composto depois da clivagem permanece ou se torna farmacologicamente ativo. Os grupos metabolicamente cliváveis formam uma
15 classe de grupos bem conhecida pelos práticos da técnica. Eles incluem, mas não são limitados a grupos tais como alcanoíla (isto é, acetila, propionila, butirila e outros), aroíla carbocíclico não substituído e substituído (tal como benzoíla, benzoíla substituído e 1 e 2-naftoíla), alcóxicarbonila (tal como etóxicarbonila), trialquilsilila (tal como trimetil e trietilsilila), monoésteres
20 formados com ácidos dicarboxílicos (tais como succinila), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonila, sulfinila e outros. Os compostos que carregam os grupos metabolicamente cliváveis têm a vantagem de que podem exibir biodisponibilidade melhorada como um resultado da solubilidade e/ou taxa de absorção melhoradas conferidas ao composto precursor em virtude da
25 presença do grupo metabolicamente clivável. T. Higuchi e V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery System”, Vol. 14 da A.C.S. Symposium Series; “Bioreversible Carriers in Drug Design”, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987.

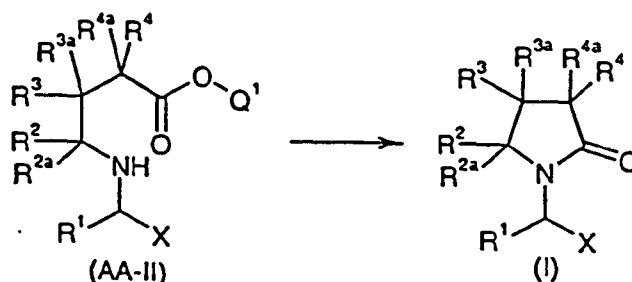
Os compostos da fórmula I de acordo com a sua invenção

podem ser analogamente preparados por métodos convencionais como entendido pela pessoa habilitada na técnica da química orgânica sintética.

A seguinte descrição de processo apresenta certos caminhos de síntese de uma maneira ilustrativa. Outros métodos alternativos e/ou análogos estarão facilmente evidentes àqueles habilitados nesta técnica. Como aqui usado em conexão com os significados substituintes, “=” significa “é” e “≠” significa “é outro que não”.

A. CICLISAÇÃO DE UM AMINOÉSTER.

Quando, na fórmula I, $A^2 = O$, um aminoéster da fórmula AA-II é ciclizado em que Q^1 , junto com o oxigênio ao qual está ligado é um grupo de saída, especialmente Q^1 é um grupo alquila, na particular um grupo alquila linear ou ramificado tendo de 1 a 4 átomos de carbono.



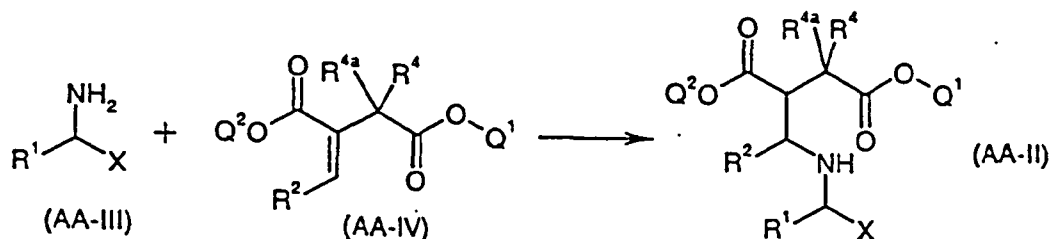
Q^1 = metila ou etila. A reação é conhecida por si e é no geral, realizada entre a temperatura ambiente e 150°C , na presença ou não de um catalisador tal como ácido acético, hidroxibenzotriazol ou 2-hidroxipiridina.

$Q^1 \neq$ metila ou etila. O éster da fórmula AA-II é hidrolisado sob condições ácidas ou básicas depois ciclizado sob condições de síntese de peptídeo convencionais, usando-se agentes de acoplamento, por exemplo diciclo-hexilcarbodiimida (Bodanszky, M., Bodanszky, A., em “The Practice of Peptide Synthesis”, Springer Verlag, 1984).

A.1 Síntese de AA-II pela adição de um derivado de itaconato.

Os compostos da fórmula AA-II em que $R^{2a} = R^{3a} = H$ e $R^3 = \text{COOQ}^2$, em que Q^2 representa um grupo alquila linear ou ramificado de

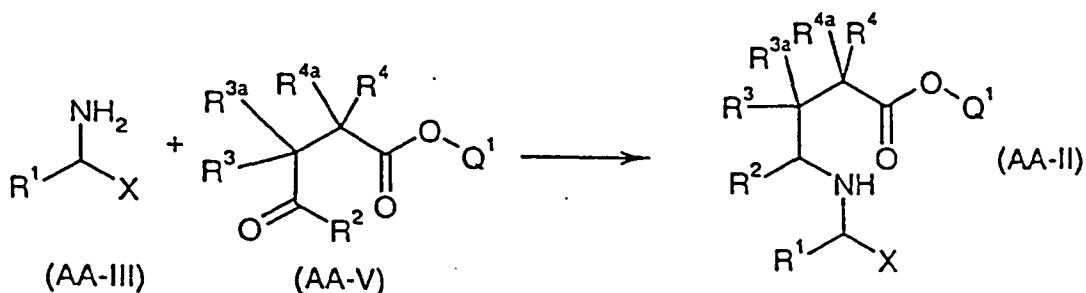
modo opcional oticamente ativo, são obtidos pela reação de um composto da fórmula AA-III com um derivado de itaconato da fórmula AA-IV de acordo com a equação:



Esta reação pode ser realizada de acordo com o procedimento descrito em: Street, L. J., Baker, R., Book, T., Kneen, C. O., ManLeod, A. M., Merchant, K. J., Showell, G. A., Saunders, J., Herbert, R. H., Freedman, S. B., Harley, E. A., J. Med. Chem. (1990), 33, 2690 a 2697.

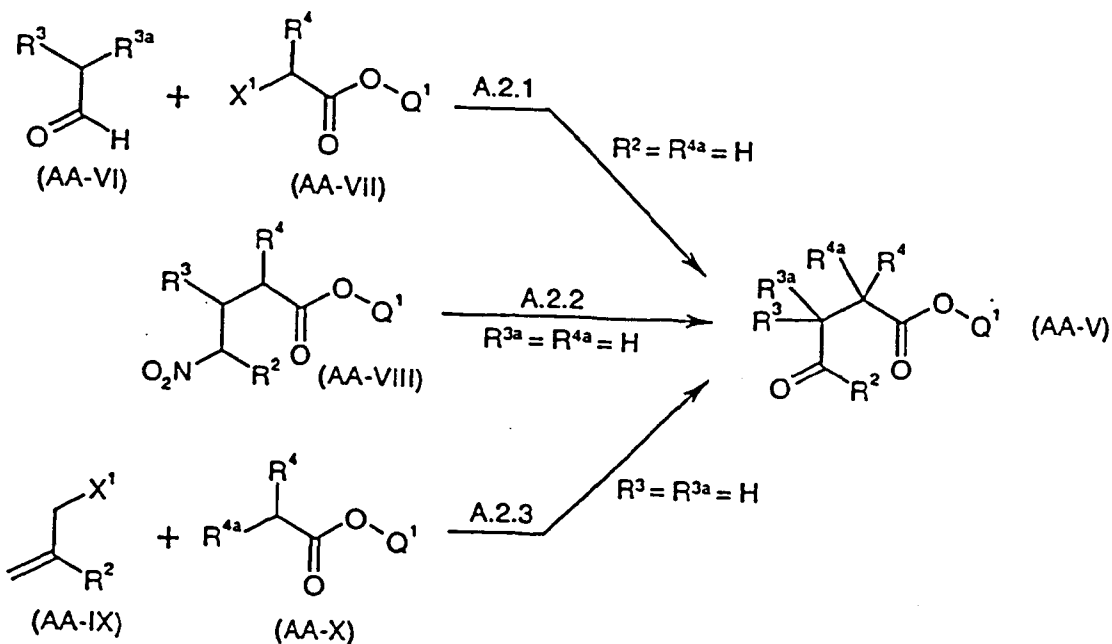
A.2 Síntese de AA-II pela aminação redutiva.

Um composto da fórmula AA-II pode ser preparado pela aminação redutiva de um composto da fórmula AA-V com um composto da fórmula AA-III de acordo com a equação:



Esta reação pode ser realizada usando-se as condições descritas em Abdel-Magid, A. F., Harris, B. D., Maryanoff, C. A., Synlett (1994), 81 a 83. Alternativamente, quando X representa CONR⁵R⁶, a amina AA-III pode ser ligada por intermédio da porção amida em um suporte sólido (por exemplo uma resina de Rink).

Os compostos da fórmula AA-V podem ser preparados por um dos seguintes processos:



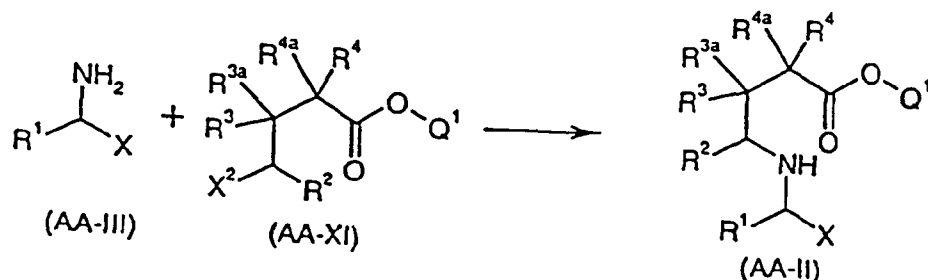
A.2.1. Um aldeído da fórmula AA-VI é alquilado com um halogenoacetato de alquila da fórmula AA-VII, em que X^1 representa um átomo de halogênio, usando enaminas intermediárias como descrito em Whitessell, J. K., Whitessell, M. A., *Synthesis*, (1983), 517 a 536 ou usando hidrazonas como descrito em Corey, E. J., Enders, D., *Tetrahedron Lett.* (1976), 11 a 14 seguido pela ozonólise.

A.2.2. Um nitroéster da fórmula AA-VIII pode ser transformado no composto AA-V pelo tratamento da sua base conjugada com ácido sulfúrico em metanol e hidrólise do dimetilacetal intermediário (reação de Nef como em Urpi, F., Vilarrasa, J., *Tetrahedron Lett.* (1990), 31, 7499 e 7500). O nitroéster da fórmula AA-VIII pode ser preparado como descrito em Horni, A., Hubacek, I., Hesse, M., *Helv. Chim. Acta* (1994), 77, 579. A.2.3. Um éster AA-X é alquilado por um haleto de alila AA-IX (X^1 = átomo de halogênio) na presença de uma base forte (por exemplo, diisopropilamida de lítio), seguido pela ozonólise redutiva do éster insaturado como descrito em Amruta Reddy P., Hsiang B. C. H., Latifi T. N., Hill M. W., Woodward K. E., Rothman S. M., Ferrendelli J. A., Covey D. F., *J. Med. Chem.* (1996), 39, 1898 a 1906.

A.3. Síntese de AA-II pela alquilação de um éster de γ -halogênio.

Um composto da fórmula AA-II em que $X = \text{CONR}^5\text{R}^6$, COOR^7 ou CN pode ser preparado pela alquilação de um éster de γ -halogênio AA-XI, em que X^2 representa um átomo de halogênio, com uma amina

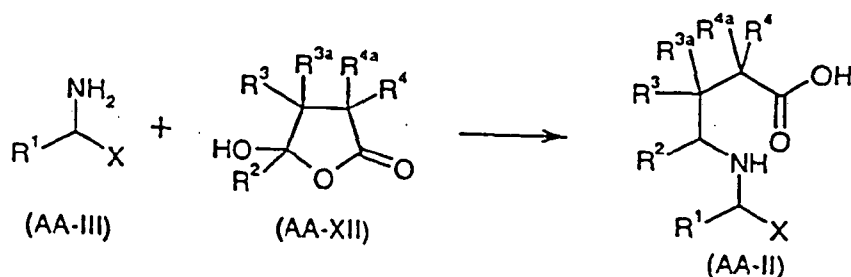
5 AA-III.



Esta reação pode ser realizada usando-se as condições descritas no Pedido de Patente GB 2225322 A. A síntese do éster AA-XI está descrita na parte B.

10 A.4. Síntese de AA-II pela aminação redutiva de derivados de 5-hidroxilactona.

Um composto da fórmula AA-II em que $X = \text{CONR}^5\text{R}^6$, COOR^7 ou CN , $\text{Q}^1 = \text{H}$ e $\text{R}^{2a} = \text{H}$ pode ser preparado pela aminação redutiva de uma 5-hidroxilactona da fórmula AA-XII com uma amina da fórmula AA-III de acordo com a equação:

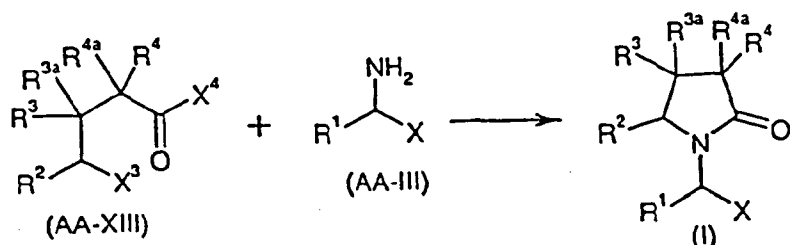


15 A 5-Hidroxilactona da fórmula AA-XII pode ser sintetizada como descrito em B.1.

B. CONDENSAÇÃO DE UMA AMINA COM UM DERIVADO DE

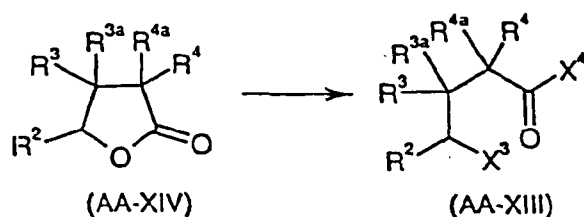
ÁCIDO γ -HALOGÊNIO.

Quando, na fórmula I, $A^2 = O$, $X = \text{CONR}^7\text{R}^8$, COOR^7 ou CN e $\text{R}^{2a} = \text{H}$, um composto da fórmula AA-XIII é reagido com uma amina da fórmula AA-III de acordo com a equação:



- 5 em que X³ representa um átomo de halogênio, preferivelmente um átomo de iodo ou um de cloro, X⁴ representa um átomo de halogênio, preferivelmente um átomo de cloro. Esta reação pode ser realizada como descrito no pedido de patente GB 2225322 A.

- 10 Os compostos da fórmula AA-XIII podem ser obtidos pela abertura de uma lactona da fórmula AA-XIV na presença de um agente de halogenação, por exemplo TMSI, $\text{SOCl}_2/\text{ZnCl}_2$ (seguido se necessário pela halogenação do ácido halogênio obtido ($\text{X}^4 = \text{OH}$)) de acordo com a equação:

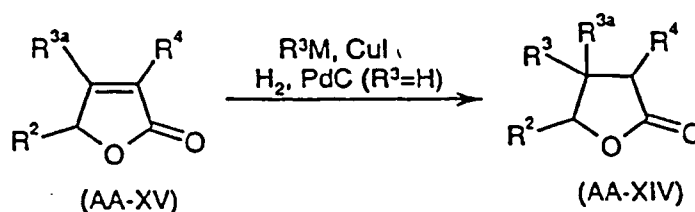


- 15 A abertura da lactona AA-XIV pode ser realizada de acordo com o procedimento descrito em: Mazzini, C., Lebreton, J., Alphand, V., Furstoss, R., Tetrahedron Lett. (1998), 38, 1195 e 1196 e em Olah, G. A., Narang, S. C., Gupta, B. G. B., Malhotra, R., J. Org. Chem. (1979), 44, 1247 a 1250. A halogenação ($\text{X}^4 = \text{halogênio}$) ou esterificação ($\text{X}^4 = \text{OQ}^1$) do ácido halogênio obtido ($\text{X}^4 = \text{OH}$) podem ser realizadas sob quaisquer condições conhecidas pelas pessoas habilitadas na técnica.

As lactonas da fórmula AA-XIV podem ser preparadas por um dos seguintes processos:

B.1. Hidrogenação ou adição conjugada de um organometálico.

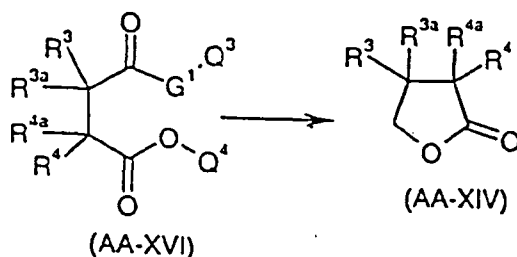
- 5 O composto AA-XIV em que $R^{2a} = R^{4a} = H$ pode ser obtido pela hidrogenação de uma lactona α,β -insaturada da fórmula AA-XV ou pela adição conjugada de um derivado organometálico da fórmula R^3M , em que M representa Li, Na, Mg ou Zn, no composto AA-XV eventualmente catalisado por sais de Cobre (I).



- 10 Esta reação pode ser realizada de acordo com os procedimentos descritos em: Alexakis, A., Berlan, J., Besace, Y., Tetrahedron Lett. (1986), 27, 1047 a 1050; Lipshutz, B. H., Ellsworth, E. L., Siahaan, T., J. Amer. Chem. Soc. (1989), 111, 1351 a 1358 ou sob qualquer condição conhecida pelas pessoas habilitadas na técnica.

B.2 Redução de um derivado de succinato.

- 15 Quando, na fórmula AA-XIV, $R^2 = R^{2a} = H$: a redução do ácido carboxílico AA-XVI na presença de um reagente de boroidreto, preferivelmente LiBH_4 ou $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, em um solvente alcoólico, de acordo com a equação:

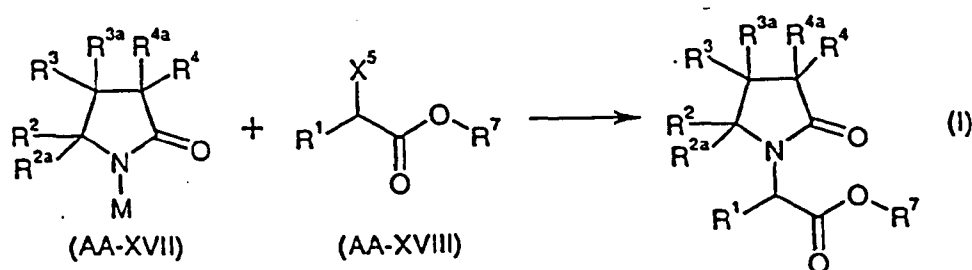


em que Q^3 é um grupo metila ou um etila, G^1 representa O ou S e Q^4

representa um átomo de hidrogênio ou um alquila linear ou ramificado tendo de 1 a 4 átomos de carbono, com a condição de que quando $G^1 = S$, $Q^4 =$ alquila e quando $G^1 = O$, $Q^4 = H$.

C. ALQUILAÇÃO DE UM DERIVADO DE LACTAMA.

5 Quando, na fórmula I, $A^2 = O$ e $X = COOR^7$, um composto da fórmula AA-XVII é reagido com um composto da fórmula AA-XVIII de acordo com a equação:

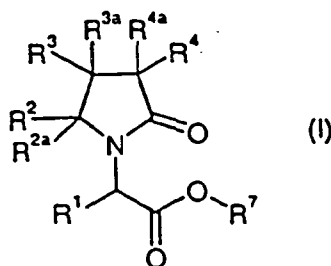


em que X^5 representa um átomo de halogênio e M um metal alcalino. Esta reação pode ser realizada seguindo-se o procedimento descrito no pedido de
10 patente GB (caso 15-09).

Os compostos da fórmula AA-XVII podem ser preparados de acordo com o procedimento descrito em Horni, A., Hubacek, I., Hesse, M., *Helv. Chim. Acta* (1994), 77, 579.

D. TRANSFORMAÇÃO DE UM DERIVADO DE ÉSTER.

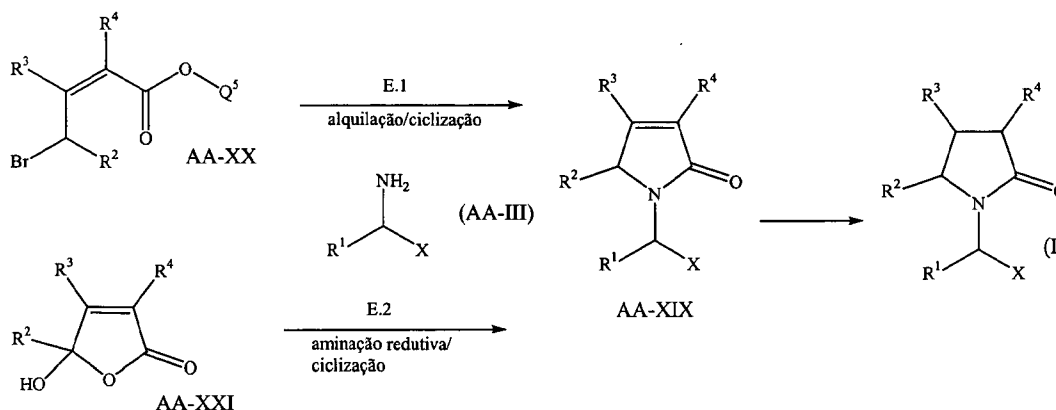
15 Quando, na fórmula I, $A^2 = O$ e $X = CONR^5R^6$, nenhum dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} sendo substituídos por carboxila, éster ou ácido sulfônico, o éster correspondente da fórmula I



em que R^7 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila linear ou ramificado tendo de 1 a 4 átomos de carbono, é transformado em amina sob a amonólise direta ou sob condições de síntese peptídica convencional usando-se uma amina e agentes de acoplamento, por exemplo alquil cloroformato ou diciclo-hexilcarbodiimida.

E. REDUÇÃO DE UMA LACTAMA α,β -INSATURADA.

Quando, na fórmula I, $A^2 = O$ e $R^{2a} = R^{3a} = R^{4a} = H$, os compostos da fórmula I podem ser obtidos pela redução de uma lactama insaturada AA-XIX:



A etapa de redução pode ser realizada sob condições clássicas conhecidas pelas pessoas habilitadas na técnica, por exemplo hidrogênio na presença de Pd/C ou opcionalmente na presença de um catalisador oticamente ativo. Quando R^2 , R^3 ou R^4 é suscetível a ser hidrogenado sob condições de baixa pressão, por exemplo usando Pd/C como catalisador, a ligação dupla da mistura de olefina pode ser seletivamente reduzida com $NaBH_4$ na presença de $COCl_2$.

Os compostos AA-XIX podem ser preparados por um dos seguintes processos:

E.1 Por alquilação

Um composto da fórmula AA-III é alquilado por um composto da fórmula AA-XX, em que Q^5 representa um grupo alquila linear ou ramificado tendo de 1 a 4 átomos de carbono, e ciclizado. A etapa de alquilação pode ser realizada em um solvente inerte, por exemplo

tetraidrofurano, dimetilformamida ou diclorometano, entre 0 e 50°C, na presença ou não de uma amina terciária. A reação de ciclização pode ocorrer espontaneamente ou pode ser realizada de acordo com o método descrito na parte A.

5 E.2 Pela aminação redutiva

Um composto da fórmula AA-XXI é reagido com um composto da fórmula AA-III sob condições de aminação redutiva. A primeira etapa desta reação pode ser realizada em um solvente inerte, por exemplo tolueno, entre 0 e 50°C, na presença de um agente redutor tal como NaBH₃CN e na presença de um ácido, por exemplo ácido acético. A síntese dos compostos AA-XXI está descrita em Bourguignon, J. J. et al., J. Med. Chem. (1988), 31, 893 a 897.

F. TRANSFORMAÇÃO DE GRUPO FUNCIONAL DA CADEIA LATERAL.

15 F.1 Redução de ésteres em álcoois.

Os compostos da fórmula I em que $A^2 = O$, $X = \text{CONR}^5\text{R}^6$ ou COOR^7 , R^7 sendo um grupo alquila terciário e um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $\text{G}^2\text{-COOQ}^6$, G^2 sendo uma ligação ou um grupo alquilenos e Q^6 sendo um grupo alquila linear ou ramificado tendo de 1 a 4 átomos de carbono, são intermediários de síntese chave para os compostos correspondentes em que um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $\text{-G}^2\text{-CH}_2\text{OH}$. Estas transformações podem ser realizadas sob quaisquer condições conhecidas pelas pessoas habilitadas na técnica.

F.2 Ativação e oxidação de álcoois.

25 Os compostos da fórmula I em que $A^2 = O$ e um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $\text{-G}^2\text{-CH}_2\text{OH}$, G^2 sendo uma ligação ou um grupo alquilenos, são intermediários de síntese chave para compostos correspondentes em que um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $\text{-G}^2\text{-CH}_2\text{X}_6$ ou $\text{-G}^2\text{-CHO}$ em que X_6 representa um átomo de cloro, um de

bromo ou um de iodo ou um grupo da fórmula $-O-SO_2-Q^7$ ou $-O-Q^8$, Q^7 sendo um grupo alquila ou um arila e Q^8 sendo um grupo alquila. Estas transformações podem ser realizadas sob quaisquer condições conhecidas pelas pessoas habilitadas na técnica.

5 F.3 Substituição nucleofílica de álcoois ativados.

Os compostos da fórmula I em que $A^2 = O$ e um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $-G^2-CH_2X6$, G^2 sendo uma ligação ou um grupo alquilenos e $X6$ sendo um átomo de cloro, um de bromo ou um de iodo ou um grupo da fórmula $-O-SO_2-Q^7$ como definido em F.2, são intermediários de síntese chave para compostos correspondentes em que um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $-G^2-CH_2X7$, em que $X7$ representa azido, halogênio, nitro, amino, derivados de amino, derivados de tio e heterociclos. Estas transformações podem ser realizadas sob quaisquer condições conhecidas pela pessoa habilitada na técnica.

15 F.4 Pela olefinação de um aldeído.

Os compostos da fórmula I em que $A^2 = O$, $X = CONR^5R^6$, $COOR^7$ ou CN , e um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $-G^2-CHO$, G^2 sendo uma ligação ou um grupo alquilenos, são intermediários de síntese chave para compostos correspondentes em que um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $-G^2-Q^9$ em que Q^9 representa um grupo vinila não substituído, mono ou di-substituído por um átomo de halogênio ou um grupo alquila. Estas transformações podem ser realizadas sob quaisquer condições conhecidas pela pessoa habilitada na técnica.

Alternativamente, os compostos $-G^2-CN$ podem ser obtidos a partir do aldeído correspondente pela reação da sua oxima com SeO_2 (como descrito em Earl, R. A., Vollhardt, K. P. C., J. Org. Chem. (1984), 49, 4786).

F.5 Transformação de um derivado de ácido em heterociclos.

Os compostos da fórmula I em que $A^2 = O$ e um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $-G^2-CN$ ou $-G^2-COQ^{10}$, G^2 sendo uma

ligação ou um grupo alquilenos e Q^{10} sendo um grupo alcóxi, um arilóxi ou um amino, um átomo de halogênio ou um derivado de amino, com a condição de que $-COQ^{10}$ seja diferente de X, são intermediários de síntese chave para os compostos correspondentes em que um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $-G^2-Q^{11}$ em que Q^{11} representa (i) um $-CO$ -arila/heterociclo pela ligação catalisada por paládio entre um cloreto ácido $-G^2-COCl$ e um arila/heterocíclico organometálico, por exemplo um trimetil-piridil-estanano ou (ii) um heterociclo, por exemplo um tiazol (em Friedman, B. S., Sparks, M., Adams, R., J. Amer. Chem. Soc. (1933), 55, 2262 ou em Iroka, N., Hamada, Y., Shiori, T., Tetrahedron (1992), 48, 7251), um oxazol (em Street, L. J., Baker, R., Castro, J. L., Clamber, R. S., Guiblin, A. R., Hobbs, S. C., Metassa, V. G., Reeve, A. J., Beer, M. S., Middlemis, D. N., Noble, A. J., Stanton, J. A., Scholey, K., Hargreaves, R. J., J. Med. Chem. (1993), 36, 1529), um oxadiazol (Ainsworth, C., J. Amer. Chem. Soc. (1955), 77, 1148), um tetrazol partindo de uma nitrila (Goerlitzer, K., Kogt, R., Arch. Pharm. (1990), 323, 847) ou um tiadiazol (Lamattina, J. L., Mularski, C. J., J. Org. Chem. (1984), 49, 4800).

F.6 Síntese de derivados de cetona.

Os compostos da fórmula I em que $A^2 = O$, e um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $-G^2-CH=CQ^{12}Q^{13}$ ou $-G^2-CQ^{13}=CHQ^{12}$, G^2 sendo uma ligação ou um grupo alquilenos, Q^{12} e Q^{13} sendo um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, com a condição de que nenhum dos outros R^1 , X, R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} esteja carregando um grupo funcional sensível às condições oxidantes, são intermediários de síntese chave para os compostos correspondentes em que um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa respectivamente $-G^2-CO-CHQ^{12}Q^{13}$ ou $-G^2-CHQ^{13}-CO-Q^{12}$.

Esta transformação pode ser realizada sob quaisquer condições apropriadas conhecidas pela pessoa habilitada na técnica, por exemplo na presença de O_2 e $PdCl_2$, em um solvente inerte, por exemplo

dimetil-formamida ou N-metil pirrolidina, entre 0 e 50°C (Bird, Transition Metals Intermediate in Organic Synthesis, Academic Press, NY, (1967), 88 a 111).

F.7 Derivatização de cetonas.

- 5 Os compostos da fórmula I em que $A^2 = O$, $X = \text{CONR}^5\text{R}^6$ ou COOR^7 e um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $-\text{G}^2-\text{CO}-\text{Q}^{14}$, em que G^2 é uma ligação ou um grupo alquilenos e Q^{14} representa um grupo alquila, são intermediários de síntese chave para a síntese de (i) álcoois $-\text{G}^2-\text{CHOH}-\text{Q}^{14}$ pela redução com um reagente de hidreto ((March, J.,
10 Advanced Organic Chemistry, Terceira Edição, John Wiley & Sons, (1985), 809), (ii) cadeia lateral fluorada $-\text{G}^2-\text{CF}_2-\text{Q}^{14}$ usando-se as condições descritas em Lal, G. S., Pez, G. P., Pesaresi, R. J., Prozonic, F. M., Chem. Commun. (1999), 215 a 216.

F.8 Síntese de derivados de alquinila.

- 15 Os compostos da fórmula I em que $A^2 = O$ e um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $-\text{G}^2-\text{C}=\text{C}(\text{X}^8)_2$, G^2 sendo uma ligação ou um grupo alquilenos e X^8 sendo um átomo de halogênio, com a condição de que nenhum dos outros X , R^1 , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} esteja carregando um grupo funcional sensível sensitivo a bases fortes, são intermediários de
20 síntese chave para os compostos correspondentes em que um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $-\text{G}^2-\text{C}=\text{C}-\text{Q}^{15}$, em que Q^{15} é hidrogênio, halogênio, alquila ou arila.

Esta transformação pode ser realizada:

- pela eliminação de β induzida por base, (por exemplo 1
25 equivalente de t-BuOK em baixa temperatura como descrito em Michel, P., Rassat, A., Tetrahedron Lett. (1999), 40, 8579 a 8581) em um derivado haloacetilênico ($\text{Q}^{15} = \text{halogênio}$) seguido por substituição catalisada por metal do halogênio por uma espécie organometálica (por exemplo por MeZnCl na presença de CuCN.LiCl como descrito em Micouin, L., Knochel,

P., Synlett (1997), 327),

- pela conversão direta em um acetilénídeo metálico (por exemplo com 2 equivalentes de n-butilítio) e alquilação com um haleto de alquila ou um derivado de carbonila (como descrito em Corey, E. J., Fuchs, P. L., Tetrahedron Lett. (1972), 36, 3769 a 3772).

F.9 Síntese de alcanos.

- Os compostos da fórmula I em que $A^2 = O$ e um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $-G^2-C=C-Q^{16}Q^{17}$, G^2 sendo uma ligação ou um grupo alquilenos, Q^{16} e Q^{17} sendo alquila ou flúor, são intermediários de síntese chave para os compostos correspondentes em que um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} representa $-G^2-CH-CHQ^{16}Q^{17}$. A etapa de redução pode ser realizada sob condições clássicas conhecidas pelas pessoas habilitadas na técnica, por exemplo com hidrogênio na presença de Pd/C (March, J., "Advanced Organic Chemistry, Terceira Edição", John Wiley & Sons, (1985), 1101 e 1102).

F.10 Síntese de derivados de (halo)azidoarila.

- Os compostos da fórmula I em que $A^2 = O$, $X = CONR^5R^6$ ou $COOR^7$ ou CN e um dos grupos R^2 , R^3 ou R^4 é G^2-Q^{18} em que Q^{18} representa uma nitroarila ou triazenoarila, G^2 sendo uma ligação ou um grupo alquilenos, são intermediários chave para a síntese de compostos correspondentes em que um dos grupos R^2 , R^3 ou R^4 é G^2-Q^{19} , Q^{19} sendo uma azidoarila opcionalmente substituída por um ou vários átomos de halogênio, preferivelmente átomos de Br ou F. A transformação processa-se através da redução da porção nitro ou triazeno em anilina por quaisquer meios conhecidos pelas pessoas habilitadas na técnica, opcionalmente a introdução de um ou vários átomos de halogênio (como em Xing-teng, D., Guo-bin, L., Synth. Commun. (1989), 19, 1261) e a conversão da amina em azida por métodos bem conhecidos.

F.11 Síntese de heterociclos a partir de aminas.

Os compostos da fórmula I em que $A^1 = O$, $X = \text{CONR}^5\text{R}^6$, COOR^7 ou CN , e um dos grupos R^2 , R^3 ou R^4 é $\text{G}^2\text{-Q}^{20}$, em que G^2 sendo uma ligação ou um grupo alquilenos e Q^{20} é COOH , CONH_2 ou CN , são intermediários chave para a síntese de compostos correspondentes em que um dos grupos R^2 , R^3 ou R^4 é $\text{G}^2\text{-NH}_2$ ou $\text{G}^2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, que leva a compostos correspondentes em que um dos grupos R^2 , R^3 ou R^4 é G^2Het ou $\text{G}^2\text{-CH}_2\text{-Het}$, onde Het é um heterociclo ligado por um átomo de nitrogênio, opcionalmente substituído por um ou vários átomos de halogênio.

• No caso onde $X = \text{CONR}^5\text{R}^6$, CN ou COOR^7 com R^7 diferente de H, e onde R^2 , R^3 ou R^4 é $\text{G}^2\text{-COOH}$, a transformação processa-se através do rearranjo de Curtius (por exemplo pela ação de difenilfosforazidato e trietilamina e extinção in situ pelo álcool benzílico como descrito em: Kim, D., Weinreb, S. M., J. Org. Chem. (1978), 43, 125), desproteção da função amina pela hidrogenólise ou qualquer condição conhecida pela pessoa habilitada na técnica para dar R^2 , R^3 ou $\text{R}^4 = \text{G}^2\text{-NH}_2$, seguido pela síntese de anel para dar um heterociclo tal como um pirrol (como em Jefford, C. W., Tang, Q., Zaslona, A., J. Amer. Chem. Soc. (1991), 113, 3513 a 3518), e opcionalmente a introdução de um ou vários átomos de halogênio no anel (como em Gilow, H. M., Burton, D. E., J. Org. Chem. (1981), 46, 2221 a 2225).

• No caso onde $X = \text{CONR}^5\text{R}^6$, COOR^7 ou CN e um dos grupos R^2 , R^3 ou R^4 é $\text{G}^2\text{-CONH}_2$, com X diferente de CONR^5R^6 ou $\text{G}^2\text{-CN}$, com X diferente de CN , a transformação processa-se através da redução seletiva da amida ou nitrila na porção aminometila sob qualquer condição conhecida à pessoa habilitada na técnica, e a síntese de anel para dar um heterociclo tal como um triazol (como em Miles, R. W., Samano, V., Robins, M. J., J. Amer. Chem. Soc. (1995), 117, 5951 a 5957).

F.12 Síntese de triazóis.

Os compostos da fórmula I em que $A^2 = O$ e um dos grupos

R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^4 representa $-G^2-CH_2N_3$, G^2 sendo uma ligação ou um grupo alquilenos, são intermediários de síntese chave para compostos correspondentes em que um dos grupos R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^4 representa $-G^2-CH_2$ -triazol. Estas transformações podem ser realizadas por aquecimento prolongado na presença de um derivado de 1-(trifenil-fosforanilideno)-cetona (como descrito em Hammerschmidt, F., Polsterer, J. P., Zbiral, E., Synthesis (1995), 415).

F.13 Resolução.

Quando os compostos da fórmula I apresentam um ou vários centros estereogênicos, e aqueles métodos não estereosseletivos de síntese são usados, a resolução da mistura de estereoisômeros pode ser melhor efetuada em uma ou várias etapas, envolvendo no geral, a separação seqüencial de misturas de diastereômeros nos seus raquetes constituintes, usando preferivelmente separações cromatográficas na fase aquiral ou quiral no modo reverso ou preferivelmente no direto, seguido por pelo menos uma última etapa de resolução de cada racemato nos seus enantiômeros, usando mais preferivelmente a separação cromatográfica na fase quiral no modo reverso ou preferivelmente no direto. Alternativamente, quando métodos parcialmente estereosseletivos de síntese são usados, a última etapa pode ser uma separação de diastereômeros usando preferivelmente separações cromatográficas na fase aquiral ou quiral no modo reverso ou preferivelmente no direto.

Certos dos compostos intermediários descritos acima particularmente aqueles da fórmula AA-II em que os vários substituintes têm os significados apresentados acima são novos e também forma parte da invenção. Estes novos intermediários, em que o grupo de saída é farmacologicamente aceitável, possuem a mesma utilidade como descrito para os compostos da fórmula I abaixo.

Foi agora verificado que os compostos da fórmula I e seus sais

farmaceuticamente aceitáveis são úteis em uma variedade de indicações farmacêuticas.

Por exemplo, o compostos de acordo com a invenção são úteis para o tratamento da epilepsia, epileptogênese, distúrbios de ataque e convulsões.

Estes compostos também podem ser usados para o tratamento de outros distúrbios neurológicos incluindo distúrbios bipolares, mania, depressão, ansiedade, enxaqueca, neuralgia trigeminal e outras, dor crônica, dor neuropática, isquemia cerebral, arritmia cardíaca, miotonia, abuso de cocaína, derrame, mioclono, tremor essencial e outros distúrbios de movimento, hemorragia cerebral neonatal, esclerose lateral amiotrófica, espasticidade, doença de Parkinson e outras doenças degenerativas.

Além disso, os compostos de acordo com a invenção podem ser usados no tratamento de asma brônquica, condição asmática e bronquite alérgica, síndrome asmática, hiper reatividade brônquica e síndromes broncoespásticas bem como rinite alérgica e vasomotora e rinoconjuntivite.

Assim, a presente invenção, em um outro aspecto, diz respeito ao uso de um composto da fórmula I ou um sal deste farmaceuticamente aceitável para a fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios neurológicos e outros tais como mencionados acima.

Em particular, a presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula I ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o tratamento da epilepsia, distúrbios bipolares, dor crônica ou dor neuropática, enxaqueca, condições brônquicas, asmáticas ou alérgicas.

A atividade e as propriedades dos compostos ativos, a biodisponibilidade oral e estabilidade in vitro ou in vivo podem variar significativamente entre os isômeros óticos dos compostos divulgados.

Em uma forma de realização preferida, o composto ativo é

administrado em uma forma enantiomericamente enriquecida, isto é, substancialmente na forma de um isômero.

Por exemplo, no caso do composto da fórmula I em que R^1 é etila, X é $-\text{CONH}_2$, A^2 é oxigênio, quando R^3 é propila e todos os substituintes remanescentes são hidrogênio, é o enantiômero S (butanamida),
5 R (anel) que é preferido e quando R^3 é 2,2-difluorovinil e todos os substituintes remanescentes são hidrogênio, é o enantiômero S (butanamida), S (anel) que é preferido.

A presente invenção também diz respeito a um método para
10 tratar epilepsia, enxaqueca, distúrbios bipolares, dor crônica ou dor neuropática ou condições brônquicas, asmáticas ou alérgicas, em um mamífero em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar uma dose terapêutica de pelo menos um composto da fórmula I ou um sal deste farmaceuticamente aceitável a um paciente.

Os métodos da invenção compreendem a administração a um
15 mamífero (preferivelmente um ser humano) que sofre das condições ou distúrbios mencionados acima, de um composto de acordo com a invenção em uma quantidade suficiente para aliviar ou prevenir o distúrbio ou condição.

O composto é convenientemente administrado em qualquer
20 forma de dosagem unitária adequada, incluindo mas não limitado a uma contendo de 5 a 1000 mg, preferivelmente de 25 a 500 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária.

O termo “tratamento” como aqui usado inclui tratamento
25 curativo e tratamento profilático.

Por “curativo” é intencionado a eficácia no tratamento de um episódio sintomático corrente de um distúrbio ou condição.

Por “profilático” é intencionado a prevenção da ocorrência ou recorrência de um distúrbio ou condição.

O termo “epilepsia” como aqui usado refere-se a um distúrbio de função cerebral caracterizado pela ocorrência periódica e não prognosticável de ataques. Os ataques podem ser “não epiléticos” quando evocados em um cérebro normal pelo tratamento tal como eletrochoque ou convulsivantes químicos ou “epiléticos” quando evocados sem provocação evidente.

O termo “ataque” como aqui usado refere-se a uma alteração transitória de comportamento devido ao disparo desordenado, sincronizado e rítmico de populações de neurônios cerebrais.

O termo “enxaqueca” como aqui usado significa um distúrbio caracterizado pelos ataques recorrentes de dor de cabeça que variam amplamente na intensidade, frequência e duração. Os ataques são comumente unilaterais e estão usualmente associados com anorexia, náusea, vômito, fonofobia e/ou fotofobia. Em alguns casos são precedidos ou associados com distúrbios neurológicos e de humor. A dor de cabeça da enxaqueca pode durar de 4 horas a cerca de 72 horas. A International Headache Society (IHS, 1988) classifica a enxaqueca com aura (enxaqueca clássica) e a enxaqueca sem aura (enxaqueca comum) como os tipos principais de enxaqueca. A enxaqueca com aura consiste de uma fase de dor de cabeça precedida por sintomas visuais, sensoriais, de linguagem ou motores característicos. Na ausência de tais sintomas, a dor de cabeça é chamada de enxaqueca sem aura.

O termo “distúrbios bipolares” como aqui usado refere-se àqueles distúrbios classificados como Distúrbios de Humor de acordo com o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edição (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV TM), American Psychiatry Association, Washington, DC, 1994). Os distúrbios bipolares são no geral, caracterizados pelos episódios repetidos espontaneamente deflagrados (isto é, pelo menos dois) em que a hiperexcitabilidade, atividade e humor do paciente são significativamente perturbados, esta perturbação

consiste em algumas ocasiões de uma elevação de humor e energia e atividade aumentadas (mania ou hipomania), e em outras ocasiões uma diminuição de humor e energia e atividade diminuídas (depressão). Os distúrbios bipolares são separados em quatro categorias principais no DSM-IV (distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, ciclotimia, e distúrbios bipolares não de outro modo especificados).

O termo “episódio maníaco”, como aqui usado refere-se a um período distinto durante o qual existe um humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável com sinais de urgência de discurso e agitação psicomotora.

O termo “hipomania”, como aqui usado refere-se a um episódio maníaco menos extremo, com grau mais baixo de gravidade.

O termo “episódio depressivo maior”, como aqui usado refere-se a um período de pelo menos 2 semanas durante a qual existe humor deprimido ou a perda de interesse ou prazer em quase todas as atividades com sinais de concentração prejudicada e retardo psicomotor.

O termo “episódio misto”, como aqui usado refere-se a um período de tempo (que dura pelo menos 1 semana) em que os critérios são encontrados tanto para um episódio maníaco quanto para um episódio depressivo maior quase todo dia.

O termo “dor crônica” como aqui usado refere-se à condição que é gradualmente reconhecido como um processo de doença distinto da dor aguda. Convencionalmente definido como dor que persiste além do tempo normal de cura, a dor também pode ser considerada crônica no ponto quando o indivíduo percebe que a dor está a ponto de ser uma parte persistente de sua vida quanto ao futuro previsível. É provável que uma maioria de síndromes de dor crônica envolva um componente neuropático, que é usualmente mais difícil de tratar do que a dor somática aguda.

O termo “dor neuropática” como aqui usado refere-se à dor

iniciada por uma mudança patológica em um nervo que sinaliza a presença de um estímulo nocivo quando nenhum de tal estímulo reconhecível existe, dando origem a uma falsa sensação de dor. Em outras palavras, parece que o sistema de dor foi ligado e não pode ser desligado por si só.

5 A atividade dos compostos da fórmula I ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, como anticonvulsivos pode ser determinada no modelo de ataques audiogênicos. O objetivo deste teste é avaliar o potencial anticonvulsivo de um composto por meio de ataques audiogênicos induzidos em camundongos suscetíveis ao som, um modelo animal genético com
10 ataques reflexos. Neste modelo de epilepsia generalizada primária, os ataques são evocados sem estímulo elétrico ou químico e os tipos de ataque são, pelo menos em parte, similares na sua fenomenologia clínica aos ataques que ocorrem no homem (Löscher W. & Schmidt D., *Epilepsy Res.* (1998), 2, p. 145 a 181; Buchhalter J. R., *Epilepsia* (1993), 34, S31 a S41). Os resultados
15 obtidos com os compostos da fórmula I são indicativos de um efeito farmacológico forte.

Um outro ensaio indicativo da atividade anticonvulsiva potencial é a ligação ao sítio de ligação de levetiracetam (LBS) como descrito mais adiante.

20 A atividade dos compostos da fórmula I ou de seus sais farmacologicamente aceitáveis, na dor neuropática crônica pode ser determinada em modelos de animal. Por exemplo, a dor neuropática crônica pode ser modelada pela diabetes farmacologicamente induzida em ratos. Neste modelo, os animais apresentam hiperalgesia progressiva ao estímulo
25 nociceptivo, um sintoma no geral, observado em pacientes com neuropatia periférica dolorida (Courteix C, Eschalier, A. e Lavarenne J., *Pain*, 53, (1993) 81 a 88). Este modelo mostrou possuir uma alta prognosticabilidade farmacológica. (Courteix C, Bardin M., Chantelauze C., Lavarenne J e Eschalier, A., *Pain*, 57 (1994) 153 a 160).

A atividade dos compostos da fórmula I ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em distúrbios bipolares pode ser avaliada em modelos de animal. Por exemplo, os distúrbios bipolares e especialmente a mania podem ser modeladas por hiperatividade farmacologicamente induzida em ratos e avaliando o seu comportamento em um labirinto Y. Em tal situação, os agentes terapêuticos eficazes no homem, como valproato de lítio e sódio diminuem a hiperatividade, validando assim a prognosticabilidade do modelo (Cao B. J. e Peng N; A.; Eur. J; Pharmacol. 237 (1993) 177 a 181. Vale A. L. e Ratcliffe F. Psychopharmacology, 91 (1987) 352 a 355).

As propriedades anti-asmáticas potenciais dos compostos da fórmula I ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser testadas em um modelo animal de asma alérgica, em que porquinhos da Índia sensibilizados à ovalbumina são inoculados com o antígeno e investigados quanto a mudanças na função pulmonar e teor de células inflamatórias das vias aéreas. (Yamada et al. (1992) Development of a animal model of late asthmatic response in guinea pigs and effects antiasthmatic drugs. Prostaglandins, 43: 507 a 521).

A atividade em qualquer uma das indicações mencionadas acima pode ser é claro determinada realizando-se testes clínicos adequados de uma maneira conhecida a uma pessoa habilitada na técnica relevante para a indicação particular e/ou no planejamento de testes clínicos no geral.

Para tratar doenças, os compostos da fórmula I ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser utilizados em uma dosagem diária eficaz e administrados na forma de uma composição farmacêutica.

Portanto, uma outra forma de realização da presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I ou de um sal deste farmaceuticamente aceitável em combinação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitáveis.

Para preparar uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, um ou mais dos compostos da fórmula I ou um sal destes farmaceuticamente aceitáveis, são intimamente misturados com um diluente ou veículo farmacêuticos de acordo com técnicas de combinação farmacêutica convencionais conhecidas pelo técnico habilitado.

Os diluentes e veículos adequados podem tomar uma ampla variedade de formas dependendo da via de administração desejada, por exemplo, oral, retal ou parenteral.

As composições farmacêuticas que compreendem os compostos de acordo com a invenção, por exemplo, podem ser oral ou parenteralmente administradas, isto é, intravenosa, intramuscular ou subcutânea, intratecalmente.

As composições farmacêuticas adequadas para a administração oral podem ser sólidas ou líquidas e, por exemplo, podem estar na forma de tabletes, pílulas, drágeas, cápsulas de gelatina, soluções, xaropes e outras.

Para esta finalidade o ingrediente ativo pode ser misturado com um diluente inerte ou um veículo farmaceuticamente aceitável não tóxico tal como amido ou lactose. Opcionalmente, estas composições farmacêuticas também podem conter um aglutinante tal como celulose microcristalina, goma de tragacanto ou gelatina, um desintegrante tal como o ácido algínico, um lubrificante tal como estearato de magnésio, um deslizante tal como dióxido de silício coloidal, um adoçante tal como sacarose ou sacarina ou agentes corantes ou um agente flavorizante tal como menta ou salicilato de metila.

A invenção também considera composições que possam liberar a substância ativa de uma maneira controlada. As composições farmacêuticas que podem ser usadas para a administração parenteral estão na forma convencional tal como soluções ou suspensões aquosas ou oleosas no

geral, contidas em ampolas, seringas descartáveis, frascos de vidro ou plásticos ou recipientes de infusão.

Além do ingrediente ativo, estas soluções ou suspensões podem opcionalmente conter também um diluente estéril tal como água para injeção, uma solução salina fisiológica, óleos, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos, agentes antibacterianos tais como álcool benzílico, antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio, agentes queladores tais como o ácido etileno diamino tetra acético, tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para ajustar a osmolaridade, tais como cloreto de sódio ou dextrose.

Estas formas farmacêuticas são preparadas usando-se métodos que são rotineiramente usados pelos farmacêuticos.

A quantidade de ingrediente ativo nas composições farmacêuticas podem cair dentro de uma ampla faixa de concentrações e depende de uma variedade de fatores tais como o sexo, a idade, o peso e a condição médica do paciente, bem como do método de administração. Assim, a quantidade de composto da fórmula I nas composições para a administração oral é de pelo menos 0,5% em peso e pode ser de até 80% em peso com respeito ao peso total da composição.

De acordo com a invenção também foi verificado que os compostos da fórmula I ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser administrados sozinhos ou em combinação com outros ingredientes farmaceuticamente ativos. Os exemplos não limitantes de tais compostos adicionais que podem ser citados para o uso em combinação com os compostos de acordo com a invenção são antivirais, antiespásticos (por exemplo, baclofen), antieméticos, agentes estabilizadores do humor antimaníacos, analgésicos (por exemplo, aspirina, ibuprofen, paracetamol), analgésicos narcóticos, anestésicos tópicos, analgésicos opióides, sais de lítio, antidepressivos (por exemplo, mianserin, fluoxetina, trazodone),

antidepressivos tricíclicos (por exemplo, imipramina, desipramina), anticonvulsivos (por exemplo, ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína), antipsicóticos (por exemplo, risperidona, haloperidol), neurolépticos, benzodiazepinas (por exemplo, diazepam, clonazepam), fenotiazinas (por exemplo, clorpromazina), bloqueadores do canal de cálcio, anfetamina, clonidina, lidocaína, mexiletina, capsaicina, cafeína, quetiapina, antagonistas de serotonina, bloqueadores P, anti arrítmicos, triptanos, derivados de ergotina.

De interesse particular de acordo com a presente invenção são combinações de pelo menos um composto da fórmula I ou um sal deste farmacologicamente aceitável e pelo menos um composto que induza a inibição neural mediada pelos receptores GABA_A. Os compostos da fórmula I exibem um efeito potenciador sobre os compostos que induzem a inibição neural mediada pelo receptores GABA_A que permite, em muitos casos, tratamento eficaz de condições e distúrbios sob risco reduzido de efeitos adversos.

Os exemplos de compostos que induzem a inibição neural mediada pelos receptores GABA_A incluem os seguintes: benzodiazepinas, barbituratos, esteróides e anticonvulsivos tais como valproato, viagabatrine, tiagabine ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

As benzodiazepinas incluem as 1,4 benzodiazepinas, tais como diazepam e clonazepam e as 1,5 benzodiazepinas, tais como clobazam. O composto preferido é o clonazepam.

Os barbituratos incluem fenobarbital e pentobarbital. O composto preferido é o fenobarbital.

Os esteróides incluem hormônios adrenocorticotrópicos tais como acetato de tetracosactídeo, etc.

Os anticonvulsivos incluem hidantoínas (fenitoína, etotoína, etc), oxazolidinas (trimetadiona, etc.), succinimidas (etosuximida, etc.),

fenacemidas (fenacemida, acetilfeneturida, etc.), sulfonamidas (sultiam, acetoazolamida, etc.), ácidos aminobutíricos (por exemplo, ácido gama-amino-beta-hidroxibutírico, etc.), valproato de sódio e derivados, carbamazepina e assim por diante.

5 Os compostos preferidos incluem o ácido valpróico, valpromida, pivoxil valproato, valproato de sódio, semi-valproato de sódio, divalproex, clonazepam, fenobarbital, vigabatrina, tiagabina.

Para as composições orais preferidas, a dosagem diária está na faixa de 5 a 1000 miligramas (mg) de compostos da fórmula I.

10 Nas composições para a administração parenteral, a quantidade de composto da fórmula I presente é de pelo menos 0,5% em peso e pode ser de até 33% em peso com respeito ao peso total da composição. Para as composições parenterais preferidas, a unidade de dosagem está na faixa de 5 mg a 1000 mg de compostos da fórmula I.

15 A dose diária pode cair dentro de uma ampla faixa de unidades de dosagem do composto da fórmula I e está, no geral, na faixa de 5 a 1000 mg. Entretanto, deve ser entendido que as doses específicas podem ser adaptadas a casos particulares dependendo das exigências individuais, no discernimento do clínico.

20 A quantidade dos ingredientes ativos (composto I e composto que induz a inibição neural mediada pelos receptores GABA_A) na composição farmacêutica da invenção variará dependendo do mamífero ao qual as composições são administradas, da doença a ser tratada, de outros ingrediente ativos presentes, etc. No geral, a quantidade do composto que
25 induz a inibição neural mediada pelos receptores GABA_A e a quantidade de composto I para uma dada composição e a forma de dosagem podem ser facilmente determinadas utilizando procedimentos de rotina.

Os seguintes exemplos são fornecidos apenas para propósitos ilustrativos e não são intencionados, nem devem ser interpretados, como

limitantes da invenção de qualquer maneira. Aqueles habilitados na técnica avaliarão que variações e modificações de rotina dos seguintes exemplos pode ser feitas sem ultrapassar o espírito ou o escopo da invenção.

A menos que de outro modo especificado nos exemplos, a
5 caracterização dos compostos é realizada de acordo com os seguintes métodos:

Os espectros de RMN são registrados em um Espectrômetro
BRUKER AC 250 Fourier Transform NRM adaptado com um computador
Aspecto 3000 e uma sonda dupla de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de 5 mm ou BRUKER DRX 400
10 FT RMN adaptado com um computador SG Indigo² e uma sonda tripla de
 $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ de 5 mm de geometria inversa. O composto é estudado em solução
de DMSO- d_6 (ou CDCl_3) a uma temperatura de sonda de 313 K e a uma
concentração de 20 mg/ml. O instrumento é bloqueado no sinal de deutério
de DMSO- d_6 (ou CDCl_3). A mudanças químicas são dadas em ppm
15 descendente do TMS tomado como padrão interno.

As medições espectrométricas de massa no modo LC/MS são realizadas como segue:

Condições de HPLC

As análises são realizadas usando-se um sistema de HPLC
20 WATERS Alliance montado com uma coluna INERTSIL ODS 3, DP 5 μm ,
250 X 4,6 mm. O gradiente vai de 100% de solvente A (acetonitrila, água,
TFA (10/90/0,1, v/v/v)) até 100% de solvente B (acetonitrila, água, TFA
(90/10/0,1, v/v/v)) em 7 minutos com um tempo de residência em 100% de B
de 4 minutos. A taxa de fluxo é ajustada a 2,5 ml/min e uma divisão de 1/10 é
25 usada exatamente antes da fonte API. A cromatografia é realizada a 30°C.

Condições de MS

A amostras são dissolvidas em acetonitrila/água, 70/30, v/v na
concentração de cerca de 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$. O espectro de API (+ ou -) são
realizados usando um espectrômetro de massa de aprisionamento de íon LCQ

FINNIGAN (San Jose, CA, USA). A fonte de APCI operada a 450°C e o aquecedor capilar a 160°C. a fonte ESI operada a 3,5 kV e o aquecedor capilar a 210 C.

5 As medições espectrométricas de massa no modo DIP/EI são realizadas como segue: as amostras são vaporizadas aquecendo-se a sonda de 50°C a 250°C em 5 minutos. Os espectros de EI (Impacto de Elétron) são registrados usando um espectrômetro de massa de quadrupolo em tandem TSQ 700 da FINNIGAN (San Jose, CA, USA). A temperatura da fonte é ajustada a 150°C.

10 A rotação específica é registrada em um polarímetro Perkin-Elmer MC241 ou 341. O ângulo de rotação é registrado a 25°C em soluções a 1% em MeOH. Para algumas moléculas, o solvente é CH₂Cl₂ ou DMSO, devido a problemas de solubilidade.

15 O teor de água é determinado usando um titulador de Karl Fischer microcoulométrico da Metrohm.

As separações cromatográficas preparativas são realizadas em sílica gel 60 Merck, tamanho de partícula de 15 a 40 µm, referência 1.15111.9025, usando colunas de compressão axial do tipo Jobin Ivon modificadas alojadas (80 mm i.d.), taxas de fluxo entre 70 e 150 ml/min.

20 Quantidade de sílica gel e misturas de solvente como descrito nos procedimentos individuais.

As separações Cromatográficas Quirais Preparativas são realizadas em uma coluna DAICEL Chiralpak AD 20 µm, 100*500 mm usando um instrumento alojado com várias misturas de álcoois inferiores e

25 alcanos lineares, ramificados ou cíclicos de C5 a C8 a ± 350 ml/min. As misturas de solvente como descritas nos procedimentos individuais.

Os pontos de fusão são determinados em um fusionômetro do tipo Büchi 535 Totoli, e não são corrigidos ou pela temperatura de início em um Perkin Elmer DSC 7.

Os padrões de difração de raio X no pó são adquiridos na temperatura e atmosfera ambientes em um Philips PW 1710 controlado por computador equipado com uma unidade de controle PW3710 mpd, usando um monocromador, radiação Cu Ka (tubo operado a 40 kV, 35 mA) e um

5 contador de cintilação. Os dados são coletados em uma faixa angular de 4 ° a 50 ° 2θ no modo de varredura contínua usando uma velocidade de varredura de 0,02 2θ/s.

As seguintes abreviações são usadas nos exemplos:

	AcOEt	Acetato de etila
10	AcOH	Ácido acético
	BuLi	n-Butillítio
	n-Bu ₃ P	Tri-n-butilfosfina
	ClCOOEt ou ClCO ₂ Et	Cloroformato de etila
	DCE	1,2-Dicloroetano
15	DIC	Diisopropilcarbodiimida
	DMSO	Sulfóxido de dimetila
	DSC	Calorimetria de Varredura Diferencial
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	Et ₃ N	Trietilamina
20	Et ₂ O	Éter dietílico
	EtOH	Etanol
	FMOC	Fluorenilmetiloxicarbonila
	LDA	Diisopropilamida de lítio
	MeCOCl	Cloreto de acetila
25	MeCN	Acetonitrila
	MeOH	Metanol
	MTBE	Éter metil terc-butílico
	NMP	N-metil pirrolidinana
	PhMe	Tolueno

PrepLC	Cromatografia Líquida Preparativa
i-PR ² O	Éter diisopropílico
i-PrOH	Isopropanol
TFA	Ácido trifluoroacético
5 THF	Tetraidrofurano
TMOF	Ortoformiato de trimetila
TMSCI	Clorotrimetilsilano
TMSI	Iodotrimetilsilano

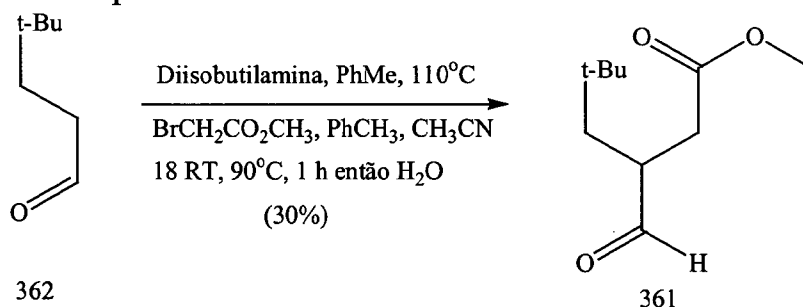
A menos que de outro modo especificado nos exemplos, os compostos são obtidos na forma livre (não salina).

EXEMPLO 1. Síntese de 2-oxo-pirrolidina butanamidas 4-substituídas pela aminação reductiva de um éster de aldeído.

1.1. Síntese de ésteres do ácido 3-substituído-4-oxo-butanóico

1.1.1. Caminho A: Pela alquilação de Enaminas

A síntese de éster metílico do ácido 5,5-dimetil-3-formil-hexanóico 361 é representativa



Em um frasco de três bocas adaptado com um mecanismo de Dean-Stark sob argônio, uma solução de diisobutilamina (4,62 ml da Acros), 4,4-dimetil pentanal 362 (2,5 g, 0,021 mol) em tolueno (20 ml) é aquecida a 130°C durante 2 horas e a água é extraída. A solução amarela é resfriada até a temperatura ambiente e bromoacetato de metila (3,7 g, 0,024 mol) é adicionado de uma vez. A solução rosa é agitada na temperatura ambiente durante a noite e 1 hora a 90°C. Água (10 ml) é adicionada nesta temperatura e depois de 1 hora, a solução é resfriada até a temperatura ambiente. A camada orgânica é lavada com HCl 1 N, bicarbonato de sódio saturado

aquoso, secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para produzir um óleo que é destilado sob pressão reduzida (1 mmHg) para produzir o éster metílico do ácido 5,5-dimetil-3-formil-hexanóico 361 como um líquido (1,1 g, 0,05 mol, Teb (1 mmHg): 69 a 71°C). Os ésteres de aldeído são depois
 5 usados na etapa de aminação redutiva. Alternativamente, a alquilação com bromoacetato de etila pode ser conduzida na presença de toluenoacetonitrila 1/1 (v/v) como solvente. O aldeído final também pode ser destilado sob pressão reduzida.

1.1.2. Outros caminhos sintéticos

10 Os ésteres de aldeído também podem ser obtidos por outros métodos incluindo

(i) Alquilação de uma hidrazona por um derivado de bromoacetato. Por exemplo, o éster 2,2-dimetil-etílico do ácido 5-(fenil)-3-formil-pentanóico é obtido pela reação da N-(4-fenil)propilideno-N,N-dimetil
 15 hidrazona com terc-butil-bromoacetato e LDA seguido pela ozonólise da hidrazona alquilada.

(ii) Adição de nitrometano a ésteres α,β -insaturados. O éster etílico do ácido 3-(3-bromo-fenil)-4-oxobutanóico é obtido pela adição de nitrometano ao éster etil 3-(3-bromo-fenil)-acrílico na presença de
 20 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, a oxidação do derivado de nitro nas condições de Nef e hidrólise controlada do metil-acetal pelo HCl.

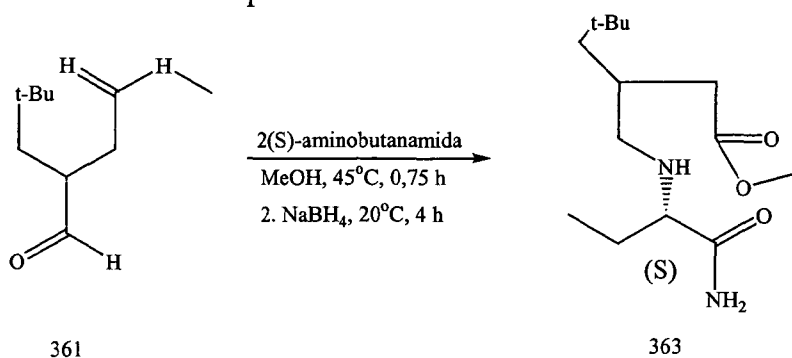
(iii) Ozonólise de um derivado de 4-pentenóico. éster etílico do ácido 2-benzil-4-oxo-butanóico é obtido pela alquilação com diisopropil amida de lítio do éster etílico do ácido 3-fenil-butanóico e brometo de alila
 25 seguido pela ozonólise e redução do ozonídeo por PF_3 .

1.2. Aminação redutiva de ésteres do ácido 3-substituído-4-oxo-butanóico e ciclização a pirrolidin-2-ona

1.2.1. Aminação redutiva

A síntese de 4-{\[((1S)-1-aminocarbonil) propil]amino}

butanoato de metila 363 é representativa.

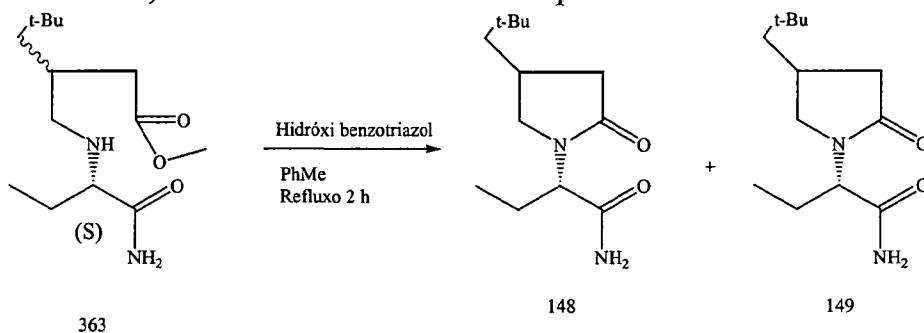


Em um frasco de três bocas adaptado com um condensador de refluxo, sob argônio, uma suspensão do aldeído 361 (1,7 g, 0,09 mol), (S)-2-amino-butanamida (1,58 g, 0,15 mol) e peneiras moleculares (3 Å da Aldrich) em MeOH é aquecida a 60°C durante 0,5 hora. A suspensão é resfriada até 0°C e boroidreto de sódio (0,55 g) é adicionado às porções. Depois de 1 hora na temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com éter, lavada com água, secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para produzir um óleo amarelo. O 4-{\[((1S)-1-aminocarbonil)propil]amino}-butanoato de metila 363 é usado diretamente na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

Alternativamente, a aminação redutiva pode ser conduzida nas mesmas condições com outros agentes redutores como NaBH₃CN ou NaBH(OAc)₃ (usando 1,4 equivalente em mol respectivo ao éster de aldeído).

1.2.2. Ciclização de ésteres (metílico ou etílico) do ácido butanóico

A síntese dos dois estereoisômeros de (2S)-2-(4-neopentil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida 149 e 148 é representativa.



Em um frasco de três bocas adaptado com um condensador de refluxo, sob argônio, o 363 oleoso é dissolvido em uma mistura 1/1 de

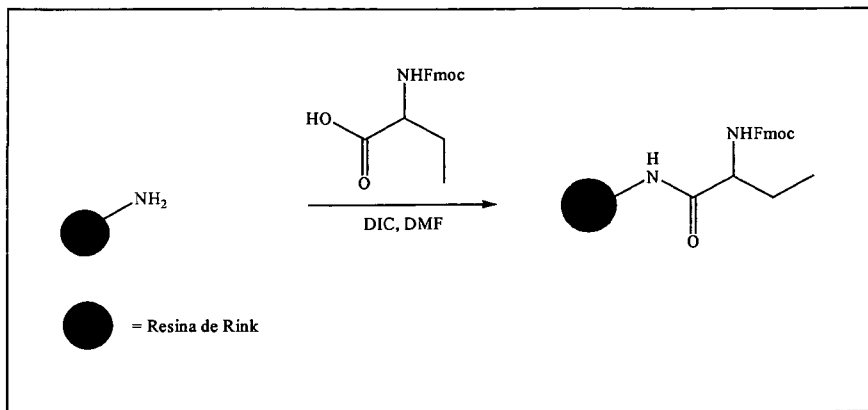
tolueno e 1,2-dicloroetano (25 ml cada um) na presença de hidróxi-benzotriazol (2,05 g, disponível da Aldrich) e a solução é aquecida a 90°C durante 2 horas e resfriada até a temperatura ambiente. A fase orgânica é lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio saturado aquoso, água, 5 secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para produzir um sólido marrom (1,8 g) que é purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel (Eluente CH₂Cl₂/MeOH 95/05 (v/v)) para produzir a (2S)-2-(4-neopentil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida (0,89 g, 0,0036 mol) como uma mistura 1/1 de diastereoisômeros. A separação dos 2 isômeros é realizada pela cromatografia 10 em uma fase estacionária quiral (EtOH-hexano 1/1 (v/v)) para produzir, depois da recristalização em tolueno, os dois estereoisômeros (respectivamente 0,35 g e 0,37 g). As propriedades físico-químicas estão descritas na tabela. Alternativamente, a ciclização do aminoéster pode ser conduzida com outros reagentes que não o hidróxi-benzotriazol como ácido 15 acético (como o solvente) ou 2-hidróxi-piridina (1 equivalente). Quando ácido acético é usado como solvente para a ciclização, a mistura de reação é evaporada sob vácuo até a secura, diluída com diclorometano e trabalhada como acima.

1.2.3. Outras Ciclizações.

20 Alternativamente, a ciclização pode ser realizada em duas etapas por (i) hidrólise ácida ou básica do éster e (ii) ciclização de um éster ativado nas condições usuais descritas na síntese de peptídeo.

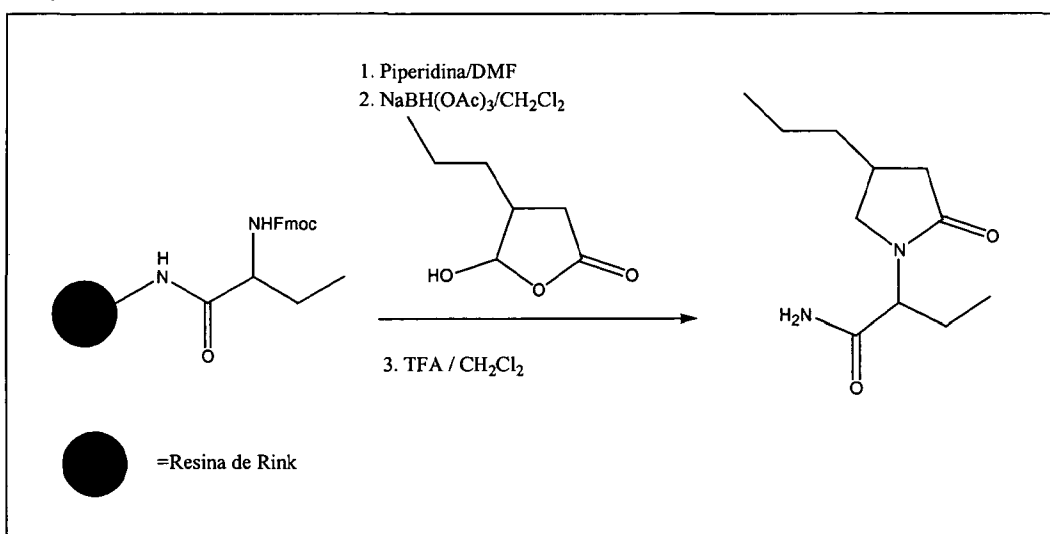
1.3. Síntese de Fase Sólida de Pirrolidonas

1.3.1. **Ligação do amino ácido protegido por FMOC na resina de amida**
25 **de Rink.**



5

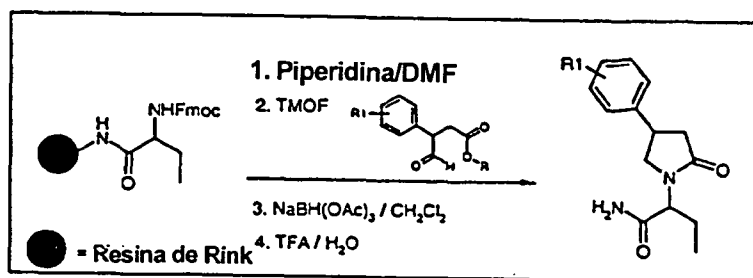
ciclição



mmol) é contida dentro de uma seringa de polipropileno fritado. A remoção

do grupo Fmoc é obtida usando-se piperidina a 20% em DMF. À resina de amino é adicionada 5-hidróxi-4-propil-furan-2-ona (a partir de 36,72 mg, 0,25 mmol) em DCE (2 ml). A resina é depois tratada com ácido acético (15 µl) e triacetoxiboroidreto de sódio (54 mg, 0,25 mmol). A reação é agitada durante 18 horas na temperatura ambiente depois filtrada e lavada com a seguinte seqüência de solvente: H₂O/DMF (1:1), DMF, CH₂Cl₂, MeOH e secada. A resina é colocada em suspensão em mistura (1/1) de ácido trifluoroacético / CH₂Cl₂ durante 4 horas com agitação em turbilhão, depois filtrada, lavada (CH₂Cl₂ x 2). O filtrado é concentrado, o resíduo dissolvido em CH₂Cl₂ (2 ml) e concentrado uma vez mais. Os compostos desejados são purificados pela LC-MS (MicromassGilson, LCZ-Platform, coluna RP-18; eluição de gradiente, CH₃CN/H₂O/TFA 1%).

1.3.3. Aminação reductiva com ésteres aldeídicos adicionados e ciclização



150 mg da Resina de amida N-Fmoc-2-aminobutírica (0,087 mmol) é contida dentro de uma seringa de polipropileno fritado. A remoção do grupo Fmoc é obtida usando-se piperidina a 20% em DMF. À resina de amino é adicionado o aldeído (0,5 mmol) em TMOF (2 ml). A reação é agitada durante 18 horas na temperatura ambiente depois filtrada e lavada (CH₂Cl₂). A resina é intumescida com CH₂Cl₂ e depois tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (22 mg, 0,104 mmol). A reação é agitada por um adicional de 18 horas na temperatura ambiente. A resina é depois lavada com a seguinte seqüência de solvente: H₂O x 6, MeOH x 6, CH₂Cl₂ x 6 e secada. A resina é colocada em suspensão em mistura (95/5) de ácido

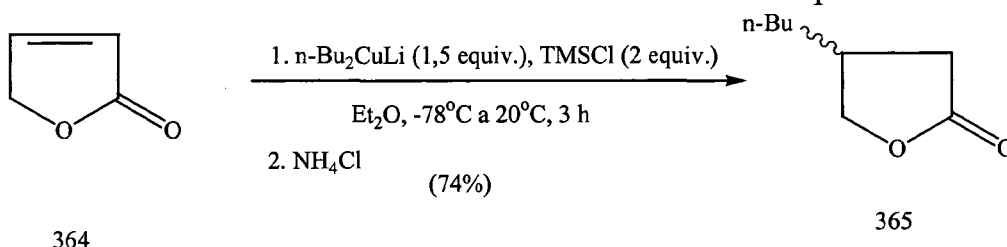
trifluoroacético / água durante 1 hora com agitação orbital, depois filtrada, lavada ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \times 2$). O filtrado é concentrado, o resíduo dissolvido em CH_2Cl_2 (2 ml) e concentrado uma vez mais. Os compostos desejados são purificados pela LC-MS (Micromass-Gilson, LCZ-Platform, coluna RP-18, eluição de gradiente, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 1%).

EXEMPLO 2. Síntese de 2-oxo-pirrolidina butanamidas 4-substituídas pela abertura de anel de γ -Lactonas 4-substituídas.

2.1. Síntese de lactonas

2.1.1. Caminho A: Pela alquilação de 2,3-furanona

A síntese de 4-n-butil-butirolactona 365 é representativa:



Em um frasco de três bocas sob argônio, n-butilítio (1,6 M em hexanos, 75 ml, 0,12 mol) é adicionado a uma suspensão de CuI (11,42 g, 0,06 mol) em THF seco (80 ml) resfriada a -30°C . Depois de 0,5 hora, a solução é resfriada até -78°C , TMSCl (4,75 g, 0,04 mol) é adicionado às gotas seguido pela 2,3-furanona 364 (da Aldrich, 3,36 g, 0,04 mol) dissolvido em THF seco. A suspensão é deixada aquecer até a temperatura ambiente e hidrolisada com cloreto de amônio saturado. A camada aquosa é extraída com AcOEt (3x), lavada com água, secada em sulfato de magnésio e evaporada até a secura. A lactona bruta é purificada pela destilação (1 mmHg; 73 a 80°C) para produzir 2,7 g de 4-n-butil-butirolactona 365.

Alternativamente, o reagente de cuprato pode ser preparado substituindo-se o organolítio por um organomagnésio, que pode ser obtido pela reação entre o halogeneto de alquila e cavacos de magnésio nas condições usuais para este tipo de transformação. O THF pode ser substituído por éter dietílico (Para informação geral ver: Lipshutz, B. H.; Sengupta, S.

Org. Reactions 1991, 41, 135).

2.1.2. Outros Caminhos

Alternativamente, as lactonas também podem ser obtidas por

(i) Redução de ésteres de succinato. A 4-(ciclopropil)metil-

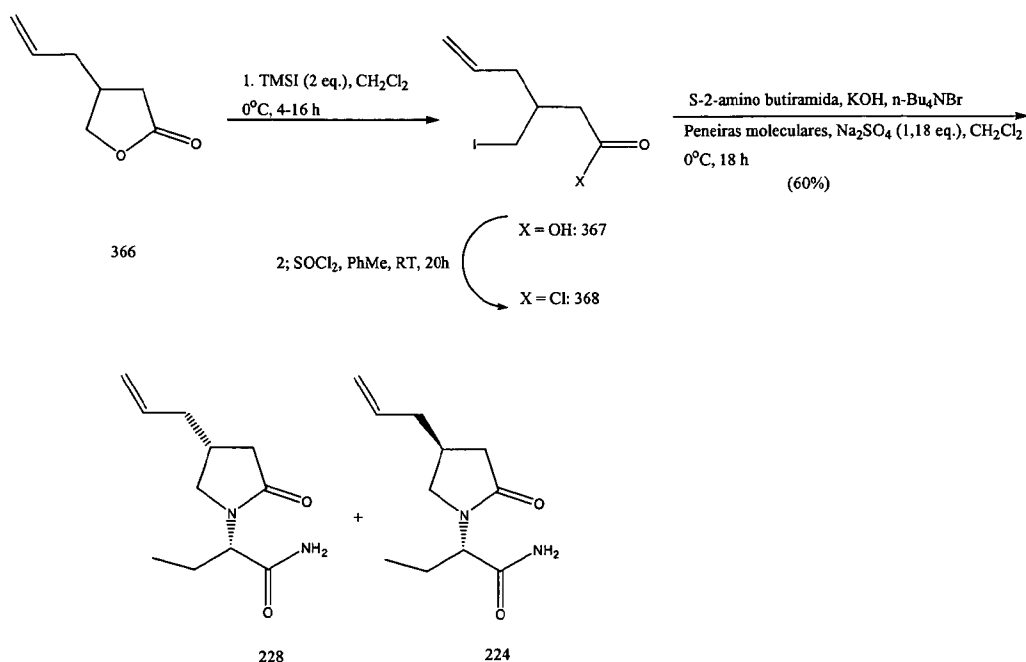
5 butirolactona é obtida pela alquilação de succinato de monometila pelo brometo de ciclopropilmetila com diisopropilamida de lítio seguido pela redução do éster 1-metílico do ácido 2-(ciclopropil)metil-succínico por NaBH_4 e CaCl_2 .

(ii) Redução do tioéster 4-alquílico do éster 1-alquílico do
10 ácido succínico. A 4-alil-butirolactona é obtida a partir do tioéster etil 4-pentenóico (sintetizado a partir do ácido 4-pentenóico e etanotiol na presença de diciclo-hexil carbodiimida). A alquilação do tioéster etil 4-pentenóico pelo bromoacetato de etila com diisopropilamida de lítio produz o tioéster 4-etílico do éster 1-metílico do ácido 2-alil-succínico que é depois
15 transformado na 4-alil-butirolactona reagindo-se sucessivamente com LiBH_4 e ácido sulfúrico.

2.2. Síntese de pirrolidonas

2.2.1. Pela acilação/alquilação de uma butiramida

A síntese dos dois estereoisômeros de (2S)-2-(4-alil-2-oxo-1-
20 pirrolidinil)butanamida 228 e 224 é representativa:



- Etapa 1: Abertura da lactona

Em um frasco de três bocas, sob argônio, TMSI (51 ml, Aldrich) é adicionada a uma solução da 4-alil-butirolactona 366 bruta (ver o procedimento § 2.1.3., 22,9 g, 0,181 mol) resfriada a 0°C. A solução é agitada durante 2 horas na temperatura ambiente e hidrolisada com HCl 1 N (300 ml). A camada aquosa é extraída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica combinada lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio e concentrada a vácuo para produzir o ácido 3-(iodo)metil-5-hexenóico 367 bruto (44,5 g). ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 1,80 - 2,05 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,40 - 2,60 (t, 2H), 5,10 - 5,20 (m, 2H), 5,15 - 5,80 (m, 1H).

- Etapa 2: Cloração do ácido de iodo

Em um frasco de três bocas adaptado com um condensador de refluxo, sob argônio, uma solução de cloreto de tionila (25,5 ml) e o ácido de iodo bruto 367 (44,5 g, 0,175 mol) em benzeno (90 ml) é agitada durante 24 horas na temperatura ambiente. Os solventes são evaporados sob vácuo para produzir o cloreto do ácido 3-(iodo)metil-5-hexenóico bruto 368 (47 g) que é usado diretamente na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): 1,90 - 2,05 (m, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,90 - 3,10 (m, 2H), 3,25 (dd, 1H), 3,35 (dd, 1H), 5,10 - 5,20 (m, 2H), 5,15 - 5,80 (m, 1H).

- Etapa 3: Acilação-alquilação com S-2-amino-butiramida

Em um frasco de três bocas, sob argônio, o cloreto ácido bruto 368 (47 g, 0,172 mol) em CH_2Cl_2 (300 ml) é adicionado às gotas a uma suspensão mecanicamente agitada de peneiras moleculares (29 g), KOH pulverizado (22,3 g), Na_2SO_4 anidro (28,8 g), brometo de tetra-n-butil amônio (2,8 g, 0,0086 mol) e S-2-amino butiramida ($[\alpha]^{25}_{\text{D}} = + 19,35^\circ$; 26,3 g, 0,26 mol) em CH_2Cl_2 (470 ml) resfriada a 0°C . A solução é agitada durante 5 horas a -5°C , KOH pulverizado é adicionado (6,2 g) e a agitação é continuada durante 3 horas a -5°C . A mistura de reação é filtrada em hyflocel e o solvente é evaporado a vácuo. A mistura de reação bruta é sucessivamente purificada pela cromatografia em sílica gel (AcOEt/i-PrOH : 97/03 (v/v)) e cromatografia preparativa em uma fase estacionária quiral (Hexano/ EtOH) para produzir os dois isômeros de (2S)-2-(4-alil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida (respectivamente 6,0 (228) e 5,48 g (224); 16 e 15%).

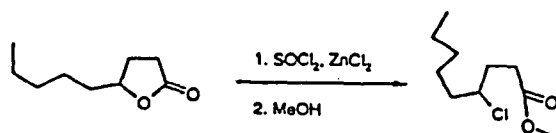
Duas impurezas menores também são isoladas seguindo-se a cromatografia quiral, isto é dois estereoisômeros de (2S)-2-[4-(2-iodopropil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 225 (0,22 g) e 226 (0,27 g) como sólidos brancos depois da recristalização.

2.2.2. Pela alquilação/acilação de uma butiramida

A síntese dos dois estereoisômeros de (2S)-2-(5-nonil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida é representativa:

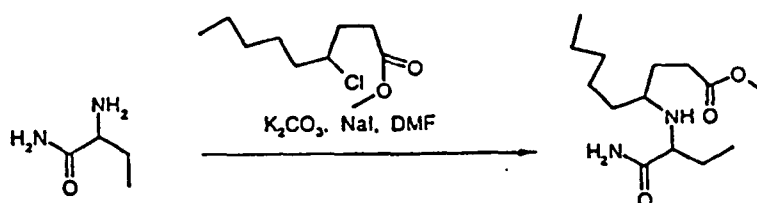
Etapa 1: Abertura da lactona

A uma solução de γ -nonalactona (0,32 ml, 2 mmoles) em cloreto de tionila (164 μl , 2,25 mmoles), cloreto de zinco (12 mg, 0,088 mmol) é adicionado na temperatura ambiente e a mistura é agitada durante 24 horas. Metanol em excesso é adicionado e a mistura de reação é agitada durante 10 minutos e depois concentrada sob pressão reduzida para dar p éster metílico do ácido 4-cloro-nonanóico usado como tal.



Etapa 2: Alquilação

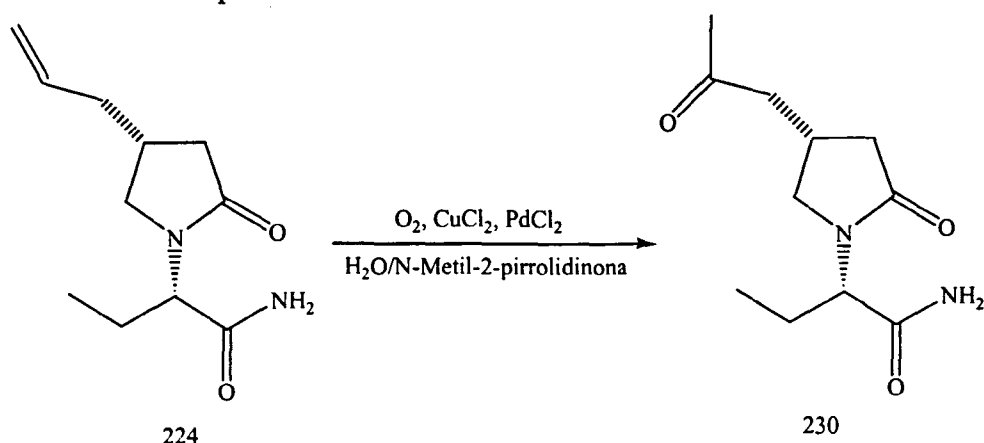
A uma solução de éster metílico do ácido 4-cloro-nonanóico (2 mmoles) em DMF (2 ml) são sucessivamente adicionados 2-amino butiramida (1 g, 10 mmoles), 300 mg de iodeto de sódio (2 mmoles) e 276 mg de carbonato de potássio (2 mmoles). A mistura é agitada durante a noite a 60°C . Os sólidos são filtrados e lavados por CH_2Cl_2 (2 x 2 ml). O filtrado é concentrado sob pressão reduzida para dar o derivado de éster usado como tal para a ciclização.



Etapa 3: ciclização: ver as condições de § 1.2.2. e § 1.2.3.

10 2.3. Síntese de ceto-pirrolidin-2-onas

A síntese de (2S)-2-[2-oxo-4-(2-oxopropil)-1-pirrolidinil]-butanamida 230 é representativa:



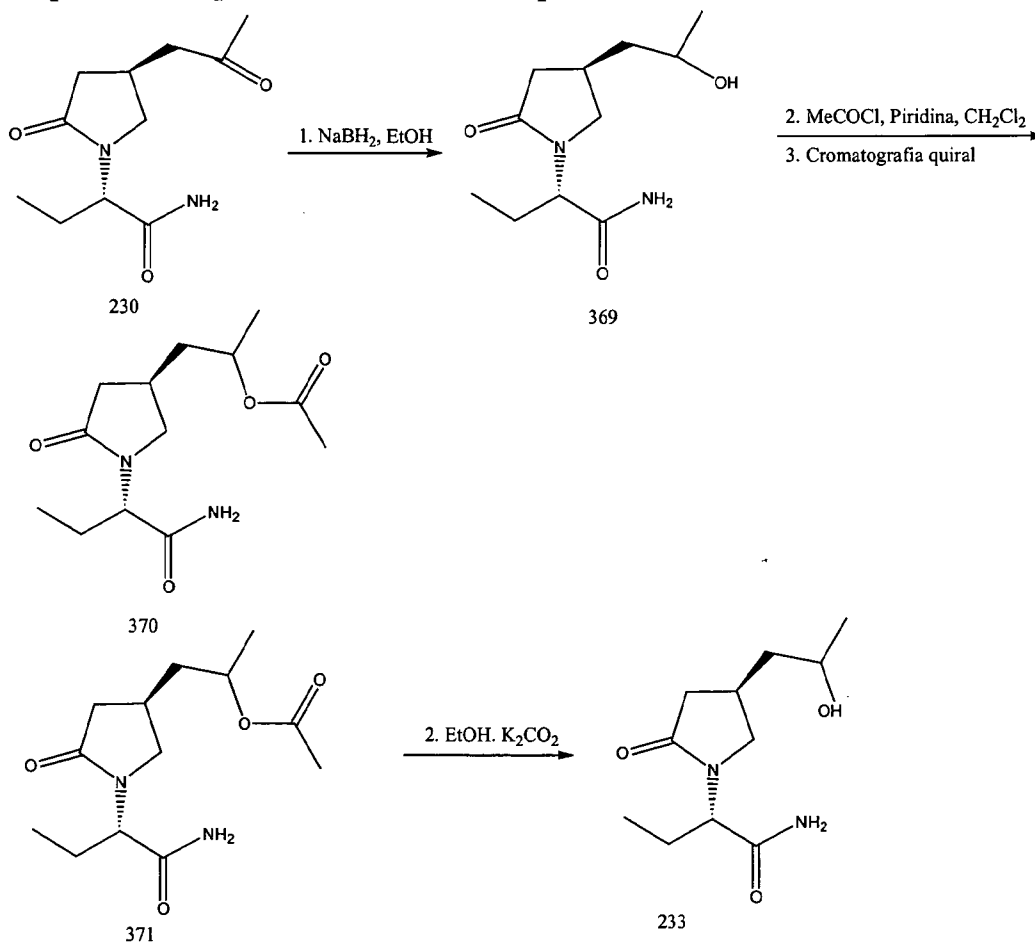
Em um frasco de três bocas, oxigênio é borbulhado através de uma solução de PdCl_2 (0,68 g, 0,0039 mol), CuCl_2 (1,68 g, 0,0098 mol) em N-metil-2-pirrolidinana (NMP, 40 ml) e uma solução de (2S)-2-[2-oxo-4-(2-

oxopropil)-1-pirrolidinil]butanamida 224 (4,13 g, 0,020 mol) em NMP (40 ml) é adicionada às gotas (tempo de adição: 1,2 hora). A solução é agitada sob borbulhamento durante 0,75 hora, filtrada através de celite e evaporada sob vácuo (1 mmHg). A cetona bruta é purificada pela cromatografia em sílica gel (CH_2Cl_2 /éter metil-t-butilico/i-PrOH 9/0,9/0,1 (v/v)) para produzir a (2S)-2-[2-oxo-4-(2-oxopropil)-1-pirrolidinil]butanamida 230 como um sólido branco depois da recristalização em AcOEt.

2.4. Derivatização da cetona 230

2.4.1. Síntese dos álcoois

A síntese da (2S)-2-[(4S)-4-(2-hidroxipropil)-2-oxopirrolidinil]-butanamida 233 é representativa:



- Etapa 1: Redução

Em um frasco de três bocas, sob argônio, NaBH_4 é adicionado em porções a uma solução de 230 (9 g, 0,012 mol) em EtOH (140 ml) resfriada a -5°C . A solução é agitada durante 4 horas nesta temperatura,

resfriada bruscamente com cloreto de amônio saturado e evaporado até a secura. O sólido é dissolvido em MeOH/CH₂Cl₂, filtrado e concentrado a vácuo. O resíduo é purificado pela cromatografia em sílica gel (MeOH/CH₂Cl₂: 90/10 (v/v)) para produzir a mistura epimérica de álcoois 5 369 (2,2 g, 79%) como um óleo. A mistura bruta é diretamente acetilada na etapa seguinte. ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO): 0,70 (t, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,30 - 1,45 (m, 1H), 1,70 - 1,80 (m, 1H), 1,80 - 2,05 (m, 1H), 2,20 - 2,40 (m, 2H, parcialmente sobreposto com solvente), 3,00 - 3,20 (m, 1H), 3,30 - 3,35 (m, 2H, parcialmente sobreposto com solvente), 3,50 - 3,65 (m, 1H), 4,30 (m, 10 1H), 4,45 (m, 1H), 7,10 (s (amplo), 1H), 7,20 (s (amplo), 1H).

- Etapa 2: Acetilação

Em um frasco de três bocas, sob argônio, cloreto de acetila (0,91 g, 0,011 mol) é adicionado a uma solução de 4-N,N-dimetil aminopiridina (0,11 g, 0,001 mol), piridina (0,86 ml) e o álcool em CH₂Cl₂ 15 (90 ml) na temperatura ambiente. A solução é agitada durante 5 horas, resfriada bruscamente com cloreto de amônio saturado e a camada aquosa é extraída com CH₂Cl₂ (3x) secada em sulfato de magnésio e concentrada a vácuo para produzir o acetato bruto que é purificado pela cromatografia de coluna na fase quiral (hexano/EtOH) para produzir os dois acetatos 20 epiméricos 370 e 371 (respectivamente 1,143 e 1,17 g). Para uma mistura 1/1 de 370 e 371 antes da cromatografia quiral: ¹H RMN (400 MHz, CD₃SOCD₃): 0,90 (t, 3H), 1,21 - 1,28 (m, 4 horas), 1,51 - 1,82 (m, 4 horas), 1,89 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 2,05 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,16 (dd, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,62 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H); 3,49 (dd, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 1H), 4,89 - 25 4,99 (m, 1H), 5,43 (s (amplo), 1H), 6,24 (s (amplo), 1 H).

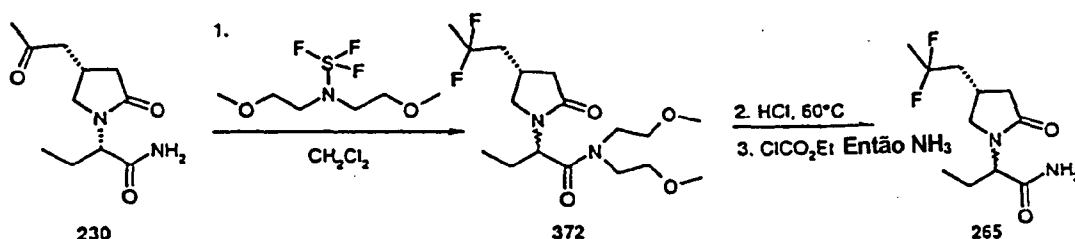
- Etapa 3: Desacetilação

Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma suspensão de um único enantiômero do acetato 371 (1,11 g, 0,0042 mol) e K₂CO₃ em EtOH é agitada durante 20 horas a 0°C, evaporada até a secura e o álcool

bruto é purificado pela cromatografia em sílica gel (MeOH/CH₂Cl₂: 85/15 (v/v)) para produzir a (2S)-2-[(4S)-4-(2-hidroxipropil)-2-oxopirrolidinil]butanamida 233 (0,67 g, 72%) como um sólido branco depois da recristalização em acetonitrila.

5 2.4.2. Fluoração de 230

A fluoração da cetona 230 foi usada para a síntese da 2-[(4S)-4-(2,2-difluoropropil)-2-oxopirrolidinil]butanamida 265.



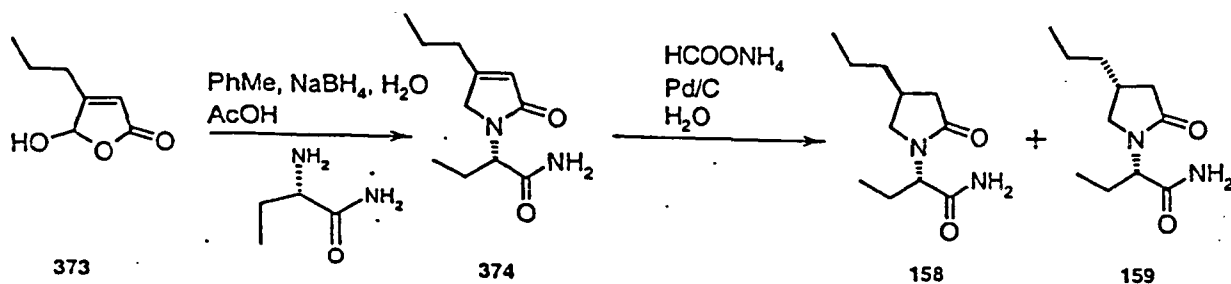
- Etapa 1: fluoração

Em um frasco de teflon, sob argônio, (MeOCH₂CH₂)₂NSF₃ (1,86 g, 0,009 mol) é adicionado às porções a uma solução de 230 (0,389 g, 0,0017 mol) em CH₂Cl₂ e aquecidos 4 horas a 80°C. A solução é agitada durante 4 horas nesta temperatura, resfriada bruscamente com carbonato de sódio, extraída com CH₂Cl₂, lavada com HCl 1 N, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo para produzir a amida terciária 372 (1,2 g). LC/MS: 365 (NM⁺). A mistura bruta é diretamente usada na etapa seguinte.

- Etapa 2: Hidrólise e amonólise.

Em um frasco de três bocas sob argônio, uma solução de 372 bruta (0,28 g) em HCl 6 N é aquecida durante 22 horas a 60°C, resfriada até a temperatura ambiente e a solução aquosa é evaporada até a secura. O sólido é triturado em MeCN, filtrado e secado sob vácuo para produzir o ácido (1,2 g) como um sólido branco. A mistura bruta é amidificada nas condições padrão descritas em § 6.3.1. (etapa 2) para produzir uma mistura de (2S) e (2R)-2-[(4S)-4-(2,2-difluoropropil)-2-oxopirrolidinil]butanamida (respectivamente 87 e 13%).

25 2.5. Síntese de (2S)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida 158 e 159



2.5.1. Etapa 1: Aminação redutiva

Em um frasco de três bocas, sob argônio, 4-n-propil-hidróxi-furanona 373 (35,5 g, 0,25 mol sintetizado a partir do Bourguignon JJ et al; J. Med. Chem, 1988, 31, 893 a 897) é adicionada uma solução de S-2-aminobutiramida (28,1 g, 0,275 mol) em PhMe (355 ml) a 18°C. A solução é agitada durante 0,5 hora nesta temperatura e um precipitado aparece. A mistura de reação é agitada durante 2 horas e NaOH 4 N (37,5 ml) é adicionado às gotas à suspensão seguido por uma solução aquosa de NaBH₄ (6,2 g, 0,16 mol) em água (62 ml). Depois de 1 hora, a mistura de reação é cuidadosamente resfriada bruscamente com AcOH (30 ml), aquecida até 50°C durante 3 horas e resfriada até a temperatura ambiente durante a noite. NaOH 50% p/p é adicionado (20 ml) e a fase aquosa é extraída com PhMe (2x). As fases orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura e concentradas a vácuo para produzir a pirrolidona bruta insaturada 374 (43,4 g) como um óleo laranja que é usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. O mesmo pode ser recristalizado em um sólido branco (DSC, início: Pf = 72,9°C).

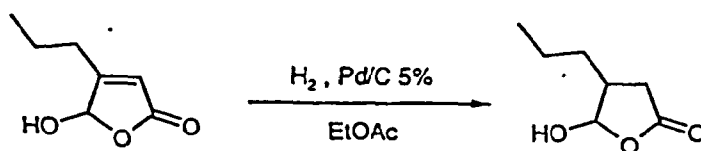
2.5.2. Etapa 2: Hidrogenólise

Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução aquosa de NH₄COOH (8 g, 0,126 mol) é adicionada às porções a uma suspensão do 374 bruto (22 g, 0,105 mol) e Pd/C a 10% (1,1 g) em água (220 ml) aquecida a 50°C. A suspensão é agitada durante 3 horas a 50°C, resfriada até temperatura ambiente e agitada durante a noite. Depois de 18 horas, a

suspensão é aquecida a 50°C e uma solução aquosa de NH₄COOH (8 g, 0,126 mol) é adicionada às porções. Depois de 1,5 hora uma terceira porção de uma solução aquosa de NH₄COOH (8 g, 0,126 mol) é adicionada. A suspensão é agitada durante 0,5 hora a 50°C e Pd/C a 10% (1,1 g) é adicionado. A suspensão é agitada durante 5 horas nesta temperatura e deixada durante a noite sem agitar na temperatura ambiente. A mistura de reação é filtrada em celite, lavada com água (30 ml) e a camada aquosa é extraída com AcOEt (3x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e concentradas a vácuo para produzir a pirrolidona bruta como cristais brancos (18,1 g). Os dois diaestereoisômeros são separados pela HPLC preparativa na fase quiral (EtOH/heptano: 1/1) para produzir, depois da recristalização em iPR²O, as duas pirrolidonas 158 (9,5 g) e 159 (7,2 g) como sólidos brancos.

Duas formas em estado sólido de 159 foram observados, a saber forma A e forma B. A forma A é tipicamente caracterizada pelos picos de difração a 8,8, 9,8, 14,9, 15,0, 17,0, 17,1, 21,2, 21,4, 24,8 (2θ). A forma B é tipicamente caracterizada pelos picos de difração a 6,50, 11,25, 19,22, 23,44, 28,47, 29,94 (2θ).

2.5.3. Síntese de 5-hidróxi-4-propil-furan-2-ona



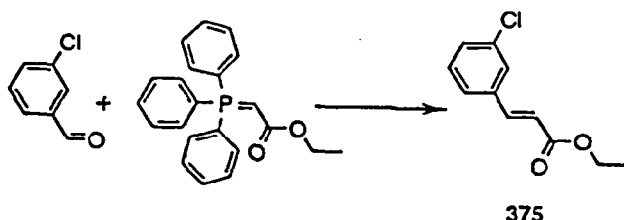
5-hidróxi-4-propil-5H-furan-2-ona 373 (15 g, 0,1 mol), acetato de etila (260 ml) e Pd/C a 5% são colocados em um aparelho de Parr. A mistura é desgaseificada e hidrogênio é introduzido a uma pressão de 35 psi (241,5 kPa). Esta mistura é depois vigorosamente agitada a 25°C durante 2 horas. Depois da filtração em celite, o solvente é removido sob pressão reduzida a 50°C para dar a 5-hidróxi-4-propil-furan-2-ona como um produto bruto (rendimento de 100%). LC/MS: 145 (MH⁺).

EXEMPLO 3. Síntese de 2-oxo-pirrolidina butanamidas 4-substituídas pela

alquilação de uma 2-oxo-pirrolidina com 2-bromo-butanoato de etila.

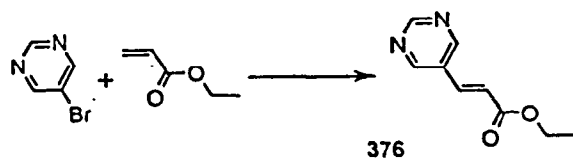
3.1. Síntese de 2-oxo-pirrolidinas 4-substituídas

3.1.1.a.1. Preparação de 3-(3-clorofenil)-2-propenoato de etila 375:



Em um frasco de três bocas de 2 litros adaptado com agitador mecânico e funil de gotejamento sob atmosfera inerte, 106,2 g (755 mmoles, 1 eq) de 3-clorobenzaldeído são dissolvidos em 1 litro de THF e resfriados até 0°C. 341,9 g (980 mmoles, 1,3 eq) de (trifenilfosforanilideno)acetato de etila são depois adicionados sob agitação eficiente, a temperatura subindo para 10°C. A mistura é mantida sob agitação uma hora a 0°C e depois durante a noite na temperatura ambiente. A mistura é concentrada até a secura, o resíduo colocado em suspensão em éter dietílico, o óxido de trifenilfosfina é separado por filtração e o filtrado concentrado até a secura. O resíduo é purificado por PrepLC (1 kg SiO₂, éter pet. /EtOAc, 75:35) para dar 191,8 g de 375 puro, rendimento 92%. ¹H RMN (250 MHz, (CD₃)₂SO): 1,30 (t, 3H), 4,25 (q, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,50 - 7,70 (m, 2H), 7,85 (s (amplo), 1H).

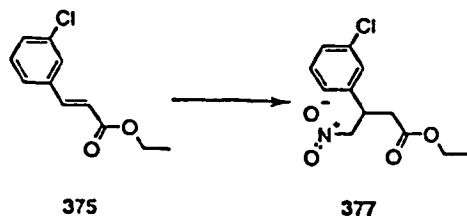
3.1.1.a.2. Outros métodos



Alternativamente, os derivados de cinamato também foram sintetizados pela carbometalação catalisada por Paládio de um derivado acrílico. Por exemplo, o (2E)-3-(5-pirimidinil)-2-propenoato de etila 376 é

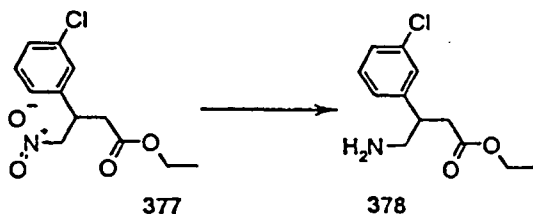
obtido pela reação entre acrilato de etila e 5-bromopirimidina na presença de acetato de paládio.

3.1.1.b. Preparação de 3-(3-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila 377:



Em um frasco de três bocas de 500 ml adaptado com condensador de refluxo, agitador magnético e funil de gotejamento sob atmosfera inerte, 100 g (447 mmoles, 1 eq) de 3-(3-clorofenil)-2-propenoato de etila 375 são dissolvidos em 127 ml (2,37 moles, 5 eq) de nitrometano. 70,9 ml (447 mmoles, 1 eq) de diazabicycloundeceno são depois adicionados às gotas sob agitação eficiente, mantendo-se a temperatura abaixo de 25°C (banho de gelo/água). A mistura vermelho profundo é agitada durante a noite na temperatura ambiente. A mistura é diluída com éter dietílico, lavada com HCl 1 N, a fase aquosa reextraída duas vezes com éter etílico. As fases orgânicas combinadas são secadas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas até a secura para dar 128,5 g de 377 bruto, rendimento de 99%, usados como tal na etapa seguinte. ¹H RMN (250 MHz, (CD₃)₂SO): 1,10 (t, 3H), 2,70 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 3,95 (q, 2H), 4,95 (m, 2H), 7,20 - 7,45 (m, 4 horas).

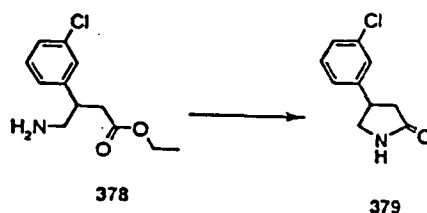
3.1.1.c. Preparação de 4-amino-3-(3-clorofenil)butanoato de etila 378



Em um jarro de pressão de 2 litros, sob atmosfera inerte, 196 g (733 mmoles) de 3-(3-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila 377 são dissolvidos em 200 ml de etanol. Uma suspensão de 200 g de níquel de

Raney pré secados (3 x, etanol) em 700 ml de etanol é adicionada e a mistura hidrogenada em um hidrogenador de Parr a uma pressão máxima de 20 psi de H_2 (REAÇÃO FORTEMENTE EXOTÉRMICA, requereu resfriamento com gelo/água). A mistura é desgaseificada, filtrada em uma almofada de Celite/Norite, e o filtrado concentrado em vácuo, para dar 136,7 g de 378 bruto, rendimento de 78%, usados como tal na etapa seguinte.

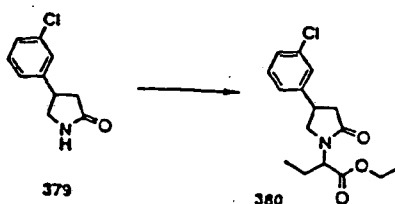
3.1.1.d. Preparação da 4-(3-clorofenil)-2-pirrolidinana 379:



Em um frasco de 500 ml adaptado com condensador de refluxo e agitador magnético, 135,7 g (561 mmoles) de 4-amino-3-(3-clorofenil)-butanoato de etila 378 são dissolvidos em 200 ml de tolueno, e a mistura é submetida a refluxo durante 30 minutos. A solução é concentrada até a secura e o resíduo purificado pela PrepLC (1 kg SiO_2 , CH_2Cl_2 /EtOH, 98:2 $\rightarrow$ 95:5) para dar 54,4 g de 379 puro (49,2%).

GC/MS: 197/197 M+.

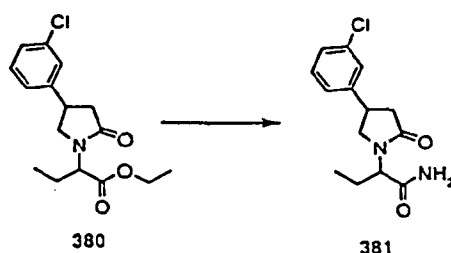
15 3.1.1.f. Preparação de 2-[4-(3-clorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanoato de etila 380



Em um frasco de três bocas de 2 litros adaptado com condensador de refluxo, agitador magnético e funil de gotejamento sob atmosfera inerte, 54,4 g (278 mmoles, 1 eq) de 4-(3-clorofenil)-2-pirrolidinana 379 são dissolvidos em 1,4 litro de acetonitrila. 64 ml (100,7 g, 556 mmoles, 2 eq) de 2-bromobutanoato de metila são adicionados e a

temperatura elevada a 50°C. 22,24 g (556 mmoles, 2 eq) de hidreto de sódio são adicionados às porções, a temperatura subindo para 65°C. A mistura é agitada uma hora mais a 50°C. A mistura é concentrada até a secura, o resíduo colocado em suspensão em acetato de etila, lavado com água, a fase aquosa reextraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secadas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas até a secura. O resíduo é purificado pela PrepLC (1 kg SiO₂, éter pet./EtOAc, 70:30) para dar 56,7 g de 380 puro, 69%. ¹H RMN (250 MHz, (CD₃)₂SO): 0,80 - 1,00 (m, 3H), 1,60 - 1,90 (2H, m), 2,35 - 2,55 (m, 1H parcialmente sobreposto com o solvente), 2,60 - 2,90 (m, 1H: parcialmente sobreposto com o solvente), 3,70 (s, 3H), 3,50 - 3,80 (m, 3H), 4,50 (m, 1H), 7,20 - 7,50 (m, 4 horas).

3.1.1.g. Preparação de 2-[4-(3-clorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 381:



Em um frasco de três bocas de 1 litro adaptado com condensador de refluxo, agitador magnético e, 56,7 g (192 mmoles) de 2-[4-(3-clorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanoato de etila 380 são dissolvidos em 600 ml de metanol. Amônia gasosa é borbulhada através da solução, e a solução saturada mantida na temperatura ambiente durante 5 dias, enquanto ocasionalmente ressaturando com amônia. Depois do completamento da reação, a solução é concentrada até a secura. O resíduo é purificado por PrepLC (1 kg SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH, 97:3) para dar 50 g de 381 puro, 97,8%. 82,2 g da mistura de diastereômeros são separados pela Chiral PrepLC (Chiralpak AD, benzina/EtOH, 50:50), e cada par de enantiômeros resolvido pela Chiral PrepLC (Chiralpak AD, benzina/EtOH, 50:50). Os quatro

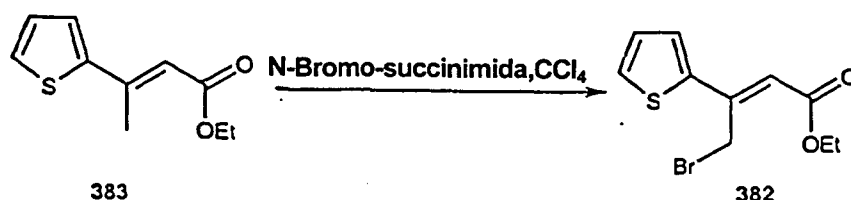
compostos são cristalizados a partir de tolueno para dar 16,79 g, 13,9 g, 15,84 g e 14,84 g de 202, 203, 204 e 205 respectivamente, 72% global.

EXEMPLO 4. Síntese de 2-oxo-pirrolidina butanamidas 4-substituídas pela alquilação/ciclização de ésteres do ácido 4-bromo-3- substituído-but-2-enóico com 2-aminobutanamidas.

4.1. Síntese do éster do ácido 4-bromo-3-substituído-but-2-enóico, alquilação e redução

4.1.1 Brominação dos ésteres etílicos do ácido crotônico 3-substituídos

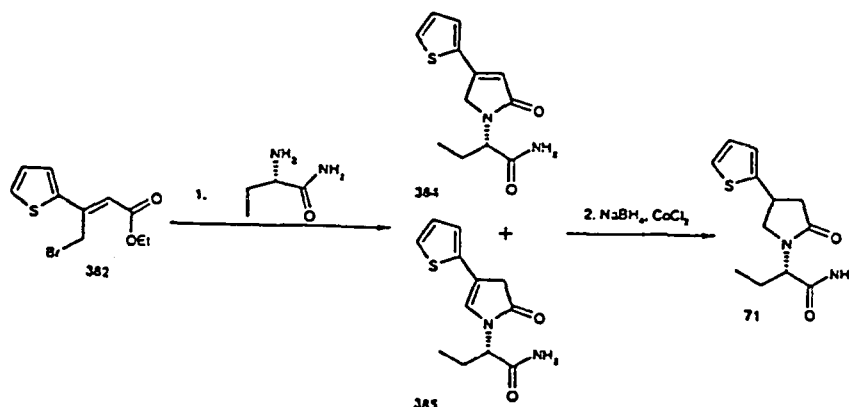
A síntese do éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2-tiofenil)-but-2-enóico 382 é representativa:



Em um frasco de três bocas de 2 litros sob argônio com agitação mecânica, uma solução desgaseificada do éster etílico do ácido 2-tiofen-3-il-but-2-enóico 383 (32,88 g, 0,211 mol), N-bromossuccinimida (37,56 g, 0,211 mol) e 2,2,1-aza-bis-isobutironitrila (3,46 g, 0,021 mol) em CCl_4 (600 ml) é submetida a refluxo durante 6 horas, resfriada até a temperatura ambiente e agitada durante 20 horas. A suspensão é filtrada e concentrada a vácuo para produzir o bromo bruto que é purificado pela cromatografia em sílica gel (Hexano/ CH_2Cl_2 : 65/35 (v/v)) para produzir o éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2-tiofenil)-but-2-enóico 382 (36,72 g, 78%). ^1H RMN (250 MHz, (CDCl_3)): 3,80 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

4.1.2 Alquilação com 2-amino-butanamida

A síntese de 2-[2-oxo-4-(2-tienil)-1-pirrolidinil]butanamida 71 é representativa:



4.1.2.1. Etapa 1: Alquilação-ciclização

Em um frasco de três bocas de 1 litro sob argônio, uma solução do éster metílico do ácido 4-bromo-2-tiofen-3-il-but-2-enóico 382 (36,72 g, 0,134 mol), (S)-2-amino-butiramida ($[\alpha]_D^{25}$: 19,09 °; 31,6 g, 0,270 mol) em THF (350 ml) é agitada durante 20 horas na temperatura ambiente. A suspensão é filtrada e concentrada a vácuo para produzir as pirrolidonas brutas insaturadas 384 e 385 (43,47 g) que são usadas na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. A pirrolidona bruta pode ser isolada e é usualmente uma mistura de isômeros de ligação dupla (olefina em 3.4 e 4.5, a primeira sendo a principal). ^1H RMN (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 0,80 (t, 3H), 1,30 - 1,90 (m, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 6,30 (s, 2H), 7,0 (s (amplo), 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,40 (s (amplo), 1H), 7,50 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H).

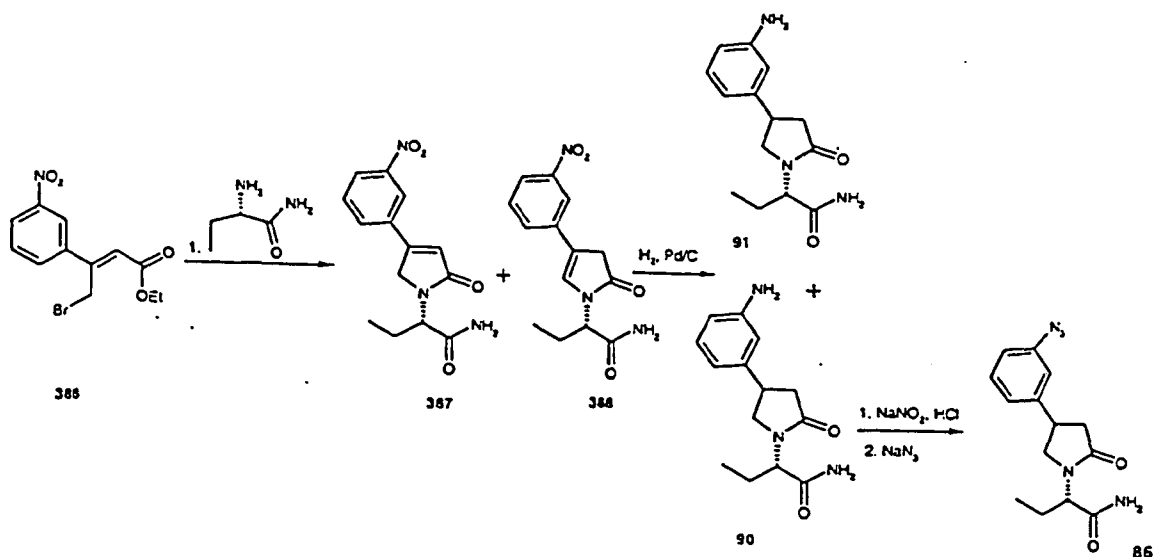
4.1.2.2. Etapa 2: Redução

Em um frasco de três bocas de 0,5 litro sob argônio, NaBH_4 (1,75 g, 0,044 mol) é adicionado às porções a uma solução da pirrolidona bruta insaturada 384/385 (14 g, 0,044 mol), CoCl_2 (0,062 g, 0,0005 mol) em EtOH (100 ml)-éter dimetilico de dietileno glicol (65 ml) resfriada a 0°C. Depois de 0,75 hora, a mistura de reação é aquecida ao refluxo durante 48 horas e durante este tempo sucessivamente três porções de NaBH_4 (1,75 g, 0,045 mol) e CoCl_2 (0,062 g, 0,0005 mol) são adicionados a cada 10 horas até o desaparecimento do material de partida. A mistura de reação é resfriada até

a temperatura ambiente, hidrolisada com cloreto de amônio saturado, extraída com AcOEt, secada em sulfato de magnésio e concentrada a vácuo para produzir a pirrolidona bruta que é purificada pela cromatografia de coluna em sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 97/03 (v/v)) para produzir 4,15 g de 2-[2-oxo-4-(2-tienil)-1-pirrolidinil]butanamida (38%). A mistura de estereoisômeros é purificada pela cromatografia de coluna na fase quiral (hexano/EtOH) para produzir os dois diaestereoisômeros (2S)-2-[2-oxo-4-(2-tienil)-1-pirrolidinil]butanamida 71 (recristalizado em AcOEt) e 72 (recristalizado em AcOEt). Neste caso particular, duas impurezas menores, a saber os dois diaestereoisômeros de (2R)-2-[2-oxo-4-(2-tienil)-1-pirrolidinil]butanamida 84 (0,25 g, recristalizado em AcOEt) e 85 (0,44 g, recristalizado em AcOEt) são também obtidos durante a purificação.

4.2. Síntese de Azidofenil pirrolidonas

A síntese do enantiômero único da (2S)-2-[4-(3-azidofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 86 é representativa:



4.2.1. Síntese de Anilinas

4.2.1.1. Etapa 1: Alquilação de (S)-2-amino-butiramida pelo éster metílico do ácido 4-bromo-3-(3-nitrofenil)-but-2-enóico 386

A síntese do 386 é feita como descrito em § 4.1.1. ^1H RMN

(250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 1,30 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,25 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H).

A alquilação é realizada seguindo-se o procedimento experimental descrito em § 4.1.2.1. (59%). LC/MS: 290 (MH⁺).

5 4.2.1.2. Etapa 2: Redução

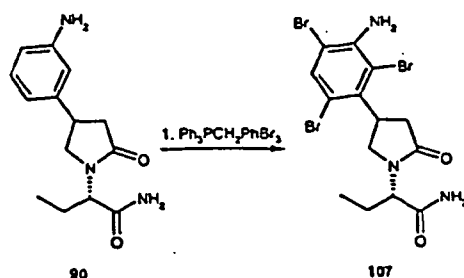
Em um jarro de pressão de 2,5 litros, sob atmosfera inerte, 7,22 g (0,025 mol) de 387 e Pd em carvão vegetal (10% p/p, 0,2 g) são dissolvidos em EtOH (11) e a mistura hidrogenada em um hidrogenador de Parr a uma pressão máxima de 20 psi (138 kPa) de H₂. Depois de 1 hora, a
10 mistura é desgaseificada, filtrada em uma almofada de Celite/Norite, e o filtrado concentrado a vácuo, para produzir a pirrolidona bruta que é purificada pela cromatografia de coluna em sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 93/07 (v/v)) para produzir a mistura de diaestereoisômeros que é purificada pela cromatografia de coluna na fase quiral (hexano/EtOH) para produzir, depois
15 da reação com HCl em EtOH (para a síntese do cloridreto) os dois diaestereoisômeros de (2S)-2-[4-(3-aminofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-butanamida 90 (0,800 g, recristalizado em EtOH) e 91 (1,21 g, recristalizado em EtOH) como seus sais de cloridreto.

4.2.2. Síntese da fenilazido 86.

20 Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução de NaNO_2 (0,232 g, 0,0037 mol) em água (1,5 ml) é adicionada às gotas a uma solução da base livre de (2S)-2-[4-(3-aminofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-butanamida 90 (0,8 g, 0,0031 mol) em HCl 10 M (6,5 ml) resfriada a 0°C. Depois de 0,5 hora na temperatura ambiente, NaN_3 (0,220 g, 0,0037 mol) em
25 água (2 ml) é adicionado e a solução resultante é agitada durante 0,5 hora a 0°C. A mistura de reação é resfriada bruscamente com NaOH (33% p/p) e diluída por EtOAc. A fase aquosa é acidificada ao pH 5 a 6 e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são secadas em sulfato de magnésio e concentradas a vácuo para produzir a pirrolidona bruta que é purificada pela

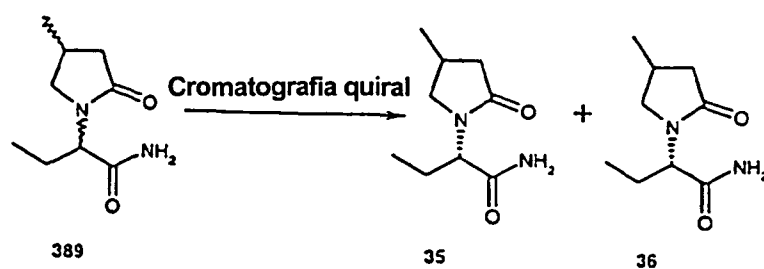
cromatografia de coluna em sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/03 (v/v)) para produzir, depois da recristalização em MeCN, 0,42 g de um único enantiômero de (2S)-2-[2-oxo-4-(3-azidofenil)-1-pirrolidinil]butanamida 86 (48%).

5 4.3. Síntese de (2S)-2-(4-(3-amino-2,4,6-tribromofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil)-butanamida



Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução de $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{PhBr}^3$ (2,870 g, 0,048 mol) e 90 (0,420 g, 0,0016 mol) em CH_2Cl_2 (10 ml) e MeOH (5 ml) é agitada com NaHCO_3 (0,407 g, 0,048 mol) durante 10 4 horas na temperatura ambiente (solução laranja). A mistura de reação é filtrada e concentrada a vácuo para produzir a anilina bruta que é purificada pela cromatografia de coluna em sílica gel ($\text{AcOEt}/\text{etanol}$ 98/02 (v/v)) para produzir 0,38 g da anilina esperada 107 (47%, recristalizado a partir de Et_2O).

4.4. Síntese de (2S)-2-(4-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida 35 e 36

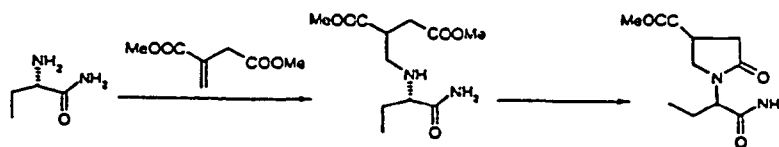


15 35 e 36 foram obtidos pela purificação quiral do 389 racêmico em uma fase estacionária quiral usando EtOH e Hexano como solventes. 35 é obtido como cristais brancos depois da recristalização em $i\text{-Pr}^2\text{OEt}$. 36 é obtido como cristais brancos depois da recristalização em Et_2O .

EXEMPLO 5. Síntese de 2-oxo-pirrolidina butanamidas 4-substituídas pela

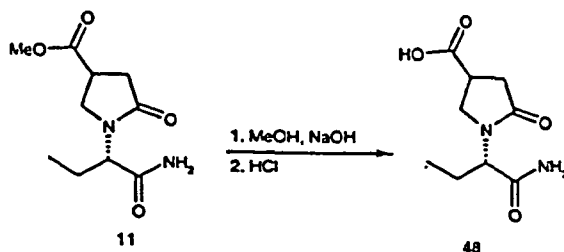
derivatização de 1-[1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxilato de metila 11.

5.1. Síntese de 1-[1-(aminocarbonil)propil]- 5-oxo-3- pirrolidina carboxilato de metila 11/12



5 Esta transformação é descrita no §7.0.1 alhures para produzir os dois ésteres 11 e 12.

5.2. Síntese do ácido 1-[2S-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidina-carboxílico 48



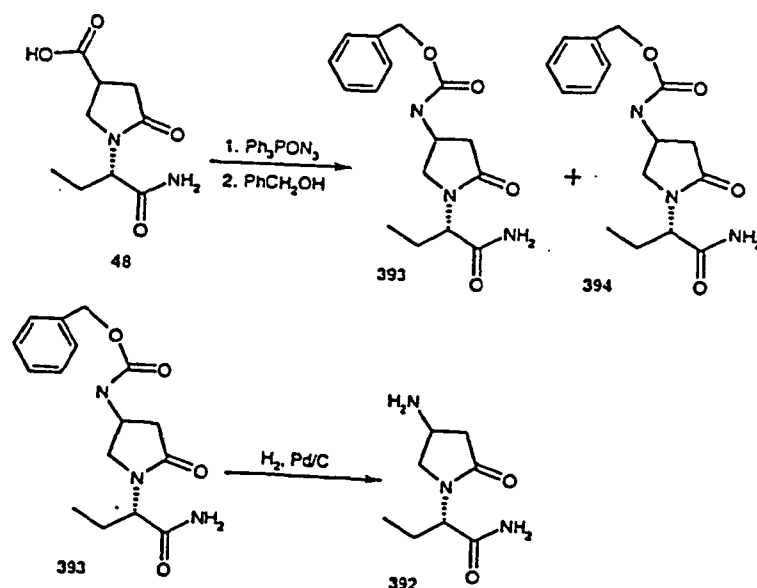
Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução de NaOH 1 N (126 ml) é adicionada a uma solução do éster enantiomericamente puro 11 (22,62 g, 0,1 mol) em MeOH resfriada a 0°C. Depois de 1,5 hora nesta temperatura, a reação é acidificada por HCl (1 N (109 ml), os solventes evaporados sob vácuo. O resíduo é extraído com i-PrOH, filtrado e o filtrado é concentrado a vácuo para produzir o ácido bruto (17,82 g) que é recristalizado a partir de MeCN para produzir o ácido 1-[2S-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxílico enatiomericamente puro.

5.3. Síntese de (2S)-2-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-pirrolidinil)-butanamida 50

Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução do éster 11 (3 g, 0,013 mol) e hidrato de hidrazina (0,7 ml) é agitada em EtOH (3 ml) durante 24 horas. A solução amarela é depois concentrada para produzir a hidrazida 391 bruta que cristaliza no repouso (2,37 g, 79%). GC/MS: 228 (M+).

Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução da hidrazida 391 bruta (nesta patente, 3 g, 0,013 mol), ortoformiato de trietila (2 ml) e ácido p-tolueno sulfônico (0,010 g) é aquecida a 110°C durante 24 horas. A mistura de reação é resfriada até a temperatura ambiente, concentrada sob vácuo para produzir o oxadiazol bruto que é purificado pela cromatografia em sílica gel (CH₂Cl₂ / MeOH: 95/05 (v/v)) para produzir a (2S)-2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 50 (0,312 g) como um óleo.

Alternativamente, os derivados de 1,3,4-oxadiazol podem ser obtidos a partir da hidrazina 391. Por exemplo, a 2-[2-oxo-4-(5-sulfanil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-pirrolidinil]butanamida 51 é obtida pela reação da hidrazina 391 com CS₂ e KOH em EtOH.



5.5.1. Etapa 1: Síntese do carbamato 393

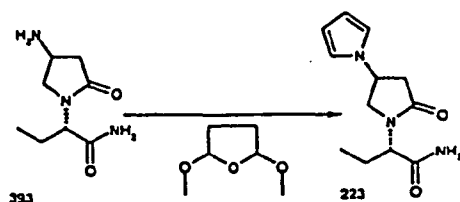
Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução do ácido 1-[2S-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxílico 48 enantiomericamente puro (19,06 g, 0,089 mol), difenilfosforil azida (26,9 g, 0,097 mol) e Et_3N (13,5 ml) em MeCN (225 ml) é aquecida a 55°C com a formação de N_2 . A temperatura é mantida a 55°C durante 0,5 hora a 70°C durante 2 horas e resfriada até a temperatura ambiente. Álcool benzílico (9,25 ml) é adicionado e a solução é submetida a refluxo durante 4 horas, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O carbamato bruto é purificado pela cromatografia em sílica gel (AcOEt / MeOH / NH_4OH : 95/04/01 (v/v)) para produzir os dois carbamatos diastereoisoméricos 394 (2,64 g, 9,3%) e 393 (11,9 g, 42%). Para 393: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): 0,90 (t, 3H), 1,30 - 1,90 (m, 2H), 2,35 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,30 - 4,50 (m, 2H). 5,10 (s, 2H), 5,35 (s (amplo), 1H), 5,55 (s (amplo), 1H), 6,40 (s (amplo), 1H), 7,30 - 7,45 (m, 5H).

5.5.2. Etapa 2: Síntese de 4-amino-pirrolidin-2-ona 392

Em um jarro de pressão de 0,25 litro, sob atmosfera inerte, 11,9 g (0,037 mmol) de 393 e Pd em carvão vegetal (10% p/p, 0,2 g) são

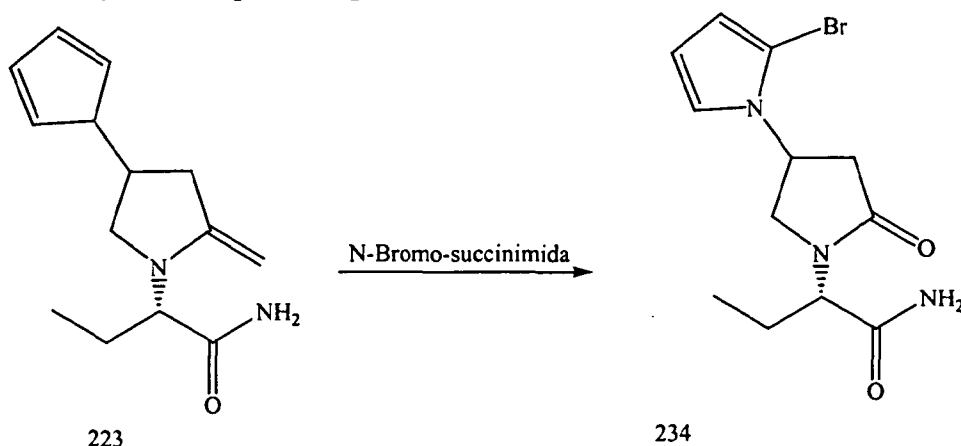
dissolvidos em EtOH (300 ml) e a mistura hydrogenada em um hydrogenador de Parr a uma pressão máxima de 20 psi (138 kPa) de H₂. Depois de 20 horas, a mistura é desgaseificada, filtrada em uma almofada de Celite/Norite, e o filtrado concentrado a vácuo, para dar a amina bruta que é recristalizada a partir de PhMe para produzir a 2-[4-amino-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 392 (6,99 g, quantitativa).

5.6. Síntese de 4-pirol-pirrolidin-2-ona 223



Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma suspensão de 2-[4-amino-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 393 (6,99 g, 0,037 mol), dimetoxitetraidrofurano (5,53 g, 0,041 mol), piridina (50,6 ml) e AcOH (36 ml) é aquecida a 70°C e a dissolução ocorre. Depois de 2 horas nesta temperatura, a reação é resfriada até a temperatura ambiente, concentrada a vácuo e o produto bruto é purificado pela cromatografia em sílica gel (CH₂Cl₂ / MeOH: 95/05 (v/v)) para produzir 223 como um óleo (2,67 g, 30,1%).

15 5.7. Brominação de 4-pirrolil-pirrolidin-2-ona 223



Em um frasco de três bocas de 0,25 litros sob argônio com agitação magnética, uma solução desgaseificada de 2S-4-pirol-pirrolidin-2-ona 223 como um único enantiômero (1,18 g, 0,0049 mol) em THF (35 ml) é

resfriada até -78°C e N-Bromossuccinimida (0,877 g, 0,005 mol) é adicionada às porções. A mistura de reação é agitada durante 0,5 hora, e o $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0,9 g) é adicionada para extinguir a NBS. A mistura de reação é aquecida até a temperatura ambiente, concentrada a vácuo e purificada pela

5 cromatografia em sílica gel ($\text{EtOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$: 05/95 (v/v)) para produzir, depois da recristalização em MeCN, (2S)-2-[4-(2-bromo-1H-pirrol-1-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 234 (1,05 g, 67%) como um sólido branco. Alternativamente, usando o mesmo procedimento experimental e 2 equivalentes de N-Bromo-succinimida, o dibromopirrol 237 pode ser obtido.

10 5.8. Síntese de derivados de tetrazolila

Alternativamente ao § 5.6, a reação de 2-[4-amino-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida com ortoformiato de trietila, NaN_3 e AcOH forneceu a 2-[2-oxo-4-(1H-tetrazol-1-il)-1-pirrolidinil]butanamida 67.

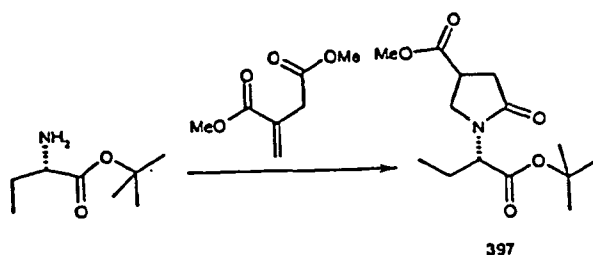
15 5.9. Síntese de derivados de (4H-1,2,4-triazol-4-il)

Alternativamente ao § 5.6, a reação de 2-[4-amino-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamidas com piridina e 1,2-bis((dimetilamino)metileno)-hidrazina forneceu as 2-[2-oxo-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1-pirrolidinil]-butanamidas 65 e 66.

20 EXEMPLO 6. Síntese de 2-oxo-pirrolidina butanamidas 4-substituídas pela olefinação de 1-[1-(terc-butoxicarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidina-carboxaldeído 396.

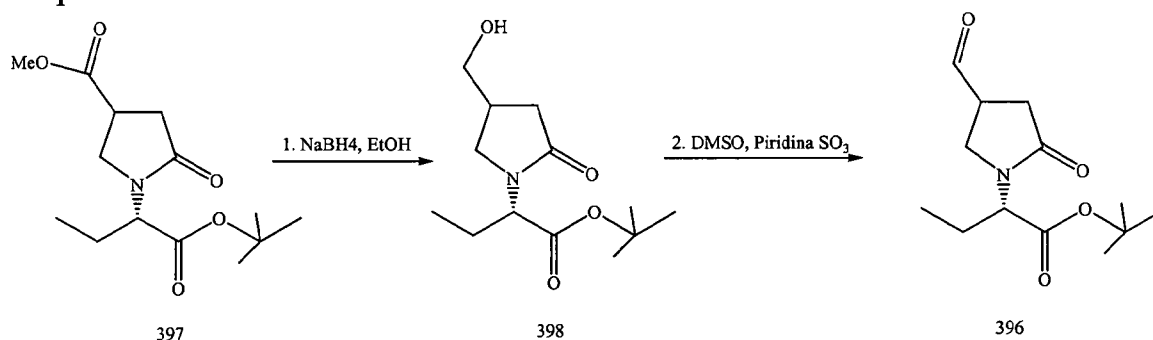
6.1. Síntese de 1-[1-(terc-butoxicarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidina-carboxaldeído 396

Etapla 1: Condensação de 2-amino butirato com metil itaconato



Em um frasco de três bocas de um litro, sob argônio, uma solução de (S)-2-aminobutanoato de 2,2-dimetiletila (comercialmente disponível, 46,6 g, 0,268 mol) e itaconato de dimetila (83 ml, 0,59 mol) é submetida a refluxo em MeOH (400 ml) durante 20 horas. A mistura é agitada na temperatura ambiente durante 20 horas, concentrada a vácuo e o resíduo é purificado pela cromatografia em sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 97/3 (v/v)) para produzir o 1-[(1S)-1-(terc-butoxicarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxilato de metila 397 (81,6 g, quantitativo). A análise de uma mistura 1/1 de 1-[(1S)-1-(terc-butoxicarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxilato de metila 397: ^1H RMN (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 1,05 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,60 - 1,65 (m, 1H), 1,65 - 1,90 (m, 1H), 2,40 - 2,65 (m, 2H parcialmente sobreposto com sinais do solvente), 3,30 - 3,65 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,40 (dd, 1H). Alternativamente, a reação também pode ser conduzida com 2,2-dimetiletil-2-aminobutanoato racêmico para produzir a butanamida racêmica com um rendimento similar.

Etapa 2: Síntese do aldeído 396.



Redução do éster 397 ao álcool 398

É feita usando o método descrito em § 7.0.2.a usando 397 como um enantiômero único, uma mistura de dois diaestereoisômeros ou uma mistura 1/1/1/1 de 4 estereoisômeros. Para uma mistura diastereoisomérica 1/1 do (2S)-2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanoato de terc-butila 398: GC/MS:257 M+.

Oxidação ao aldeído 396

Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução de

(2S)-2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanoato de terc-butila 398 (4,0 g, 0,016 mol) em CH_2Cl_2 (8 ml) é adicionada a uma suspensão de CrO_3 (6,2 g, 0,062 mol) em piridina (11,3 ml)/ CH_2Cl_2 (80 ml) agitada na temperatura ambiente. A temperatura aumenta para 30°C e a suspensão é agitada durante 0,2 hora. A suspensão é filtrada através de celite e o filtrado é lavado sucessivamente com HCl 1 N, salmoura, secado em sulfato de magnésio e concentrado a vácuo para produzir o aldeído bruto que é purificado pela cromatografia de coluna em sílica gel (hexano/acetona 70/30 (v/v)) para produzir 2,03 g de 1-[(1S)-1-(terc-butoxicarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxaldeído 396 (41%). Alternativamente, a reação também pode ser conduzida com éster racêmico para produzir o aldeído racêmico com um rendimento similar. A análise de uma mistura 1/1 de 1-[(1S)-1-(terc-butoxicarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxaldeído 396: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): 0,91 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,55 - 1,77 (m, 1H), 1,90 - 2,15 (m, 1H), 2,63 - 2,82 (m, 2H), 3,47 - 3,61 (m, 1H), 3,65 - 3,79 (m, 1H), 3,83 - 3,94 (m, 1H de um dos diaestereoisômeros), 4,48 - 4,62 (m, 1H), 9,74 (s (amplo), 1H).

6.2. Olefinação de 1-((1S)-1-(terc-butoxicarbonil)propil)-5-oxo-3-pirrolidinacarboxaldeído 396

6.2.1. Síntese de derivados etilênicos.

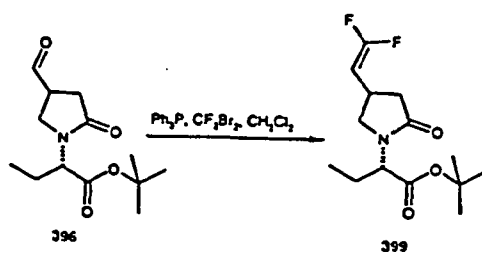
Alternativamente ao § 6.2.3., os derivados etilênicos podem ser obtidos pela olefinação de Wittig do 1-[(1S)-1-(terc-butoxicarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxaldeído 396 e um sal de fosfônio na presença de uma base forte. Por exemplo, o éster 2,2-(dimetil)etílico do ácido (2S)-2-(2-oxo-4-vinil-1-pirrolidinil)butanóico é obtido pela reação do aldeído 396 com $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$ e $n\text{-BuLi}$ em THF.

6.2.2. Pela olefinação com $\text{Ph}_3\text{P/CBR}^4$

Alternativamente ao § 6.2.3., os derivados de halovinila podem ser obtidos pela olefinação de Wittig do 1-[(1S)-1-(terc-

butoxicarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxaldeído 396 na presença de uma fosfina e um halogenometano. Por exemplo, éster 2,2-(dimetil)etílico do ácido (2S)-2-(2-oxo-4-(2,2-dibromovinil)-1-pirrolidinil)butanóico é obtido a partir do aldeído 396 e CBR⁴ na presença de trifenilfosfina.

5 6.2.3. Pela olefinação com (Me₂N)₃P/CF₂Br₂



A síntese dos dois diaestereoisômeros do éster 2,2-(dimetil)etílico do ácido (2S)-2-(2-oxo-4-(2,2-difluorovinil)-1-pirrolidinil)butanóico 399 é representativa. Em um frasco de três bocas sob argônio, (Me₂N)₃P (89,8 g, 0,55 mol) é adicionado a uma solução de CF₂Br₂ (58 g, 0,25 mol) em THF (280 ml) a -78°C (aparecimento de um precipitado branco) e aquecido até a temperatura ambiente. Uma solução do aldeído 396 como uma mistura 1/1 de diaestereoisômeros (35,2 g, 0,138 mol) em THF é adicionada às gotas ao sal de fosfônio pré formado. Depois de 1 hora, a mistura de reação é filtrada através de celite e concentrada a vácuo. A mistura de reação é diluída com hexano, lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio e concentrada a vácuo para produzir a olefina bruta que é purificada pela cromatografia de coluna em sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH 99/01 (v/v)) para produzir 34,6 g de uma mistura diastereoisomérica 1/1 de éster 2,2-(dimetil)etílico do ácido (2S)-2-(2-oxo-4-(2,2-difluorovinil)-1-pirrolidinil)butanóico 399 (87%): ¹H RMN (250 MHz, (CD₃)₂SO): 0,81 - 0,91 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,50 - 1,75 (m, 1H), 1,80 - 1,95 (m, 1H), 2,30 - 2,40 (m, 2H parcialmente sobreposto com solvente), 3,00 - 3,35 (m, 2H), 3,45 - 3,55 (m, 1H), 4,20 - 4,40 (m, 1H), 4,60 (ddd, 1H para um diastereoisômero),

4,75 (ddd, 1H para um outro diastereoisômero).

6.2.4. Pela olefinação com $(n\text{Bu})_3\text{P}/\text{CCl}_3\text{F}$

Alternativamente ao § 6.2.3., derivados de halovinila podem ser obtidos pela olefinação de Wittig do 1-[(1S)-1-(terc-butoxicarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxaldeído 396 na presença de uma fosfina e um halogenometano. Por exemplo, o éster 2,2-(dimetil)etílico do ácido 2-(2-oxo-4-(2-(Z)-fluorovinil)-1-pirrolidinil)butanóico é obtido a partir do aldeído 396 pela reação sucessiva com CFCl_3 e $n\text{-Bu}_3\text{P}$ seguido pela desfosforilação do fosfônio vinílico intermediário pelo NaOH .

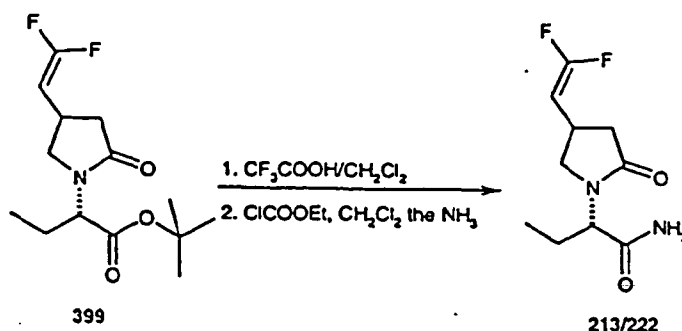
6.2.5. Síntese da 4-ciano-pirrolidona

Alternativamente, os derivados de 4-ciano-pirrolidona são obtidos pela reação do 1-[(1S)-1-(terc-butoxicarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxaldeído 396 com hidroxilamina seguido por SeO_2 .

6.3. Aminação do éster 2,2-dimetil-etílico

6.3.1. Desproteção com ácido trifluoroacético e aminólise

A síntese dos dois diaestereoisômeros de (2S)-2-(2-oxo-4-(2,2-difluorovinil)-1-pirrolidinil)butanamida 213 e 222 é representativa:



Etapa 1: Desproteção do éster 2,2-(dimetil)etílico

Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução de uma mistura diastereoisomérica 1/1 do éster 2,2-(dimetil)etílico do ácido (2S)-2-(2-oxo-4-(2,2-difluorovinil)-1-pirrolidinil)butanóico 399 (31,8 g, 0,110 mol) em ácido trifluoroacético (170 ml) e CH_2Cl_2 (500 ml) é agitada durante 20 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação é evaporada até a secura.

O resíduo é dissolvido em tolueno, novamente evaporada até a secura para eliminar a presença de ácido trifluoroacético para produzir 32 g dos ácidos brutos que são usados na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. LC/MS: 234 (MH⁺)

5 Etapa 2: Ativação e amonólise

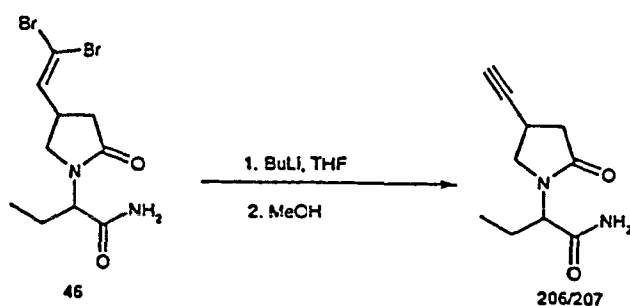
Em um frasco de três bocas sob argônio com agitação mecânica, ClCOOEt (23 ml, 0,24 mol) é adicionada a uma solução da mistura de ácidos (25,6 g, 0,11 mol) em CH₂Cl₂ (250 ml) e trietilamina (33,7 ml) resfriada a -15°C. A mistura de reação é agitada durante 1,5 hora a -10°C
 10 depois NH₃ gasoso é borbulhado através da solução enquanto mantém a temperatura abaixo de 0°C. A suspensão é agitada durante 1 hora a 0°C, aquecida até a temperatura ambiente, filtrada e o filtrado é evaporado sob vácuo. As amidas brutas são purificadas pela cromatografia de coluna em sílica gel (CH₂Cl₂/EtOH 99/01 (v/v)) para produzir 23 g de uma mistura
 15 diastereoisomérica 1/1 de éster 2,2-(dimetil)etílico do ácido (2S)-2-(2-oxo-4-(2,2-difluorovinil)-1-pirrolidinil)butanóico que é purificado pela cromatografia de coluna na fase quiral (hexano/EtOH) para produzir os dois diaestereoisômeros 213 (10,1 g, recristalizado a partir de i-PR²O) e 222 (11,2 g, recristalizado em i-PR²O).

20 6.3.2. Alternativamente, a desproteção pode ser realizada com bromocatecol borano.

4 diaestereoisômeros de 2-(2-oxo-4-(2,2-dimetilvinil)-1-pirrolidinil)butanamida 163 são obtidos pela reação da mistura diastereoisomérica 1/1/1/1 do éster 2,2-(dimetil)etílico do ácido 2-(2-oxo-4-
 25 (2,2-dimetilvinil)-1-pirrolidinil)butanóico com bromocatecol borano para produzir o ácido seguido pela aminação nas condições descritas no § 6.3.1 (etapa 2).

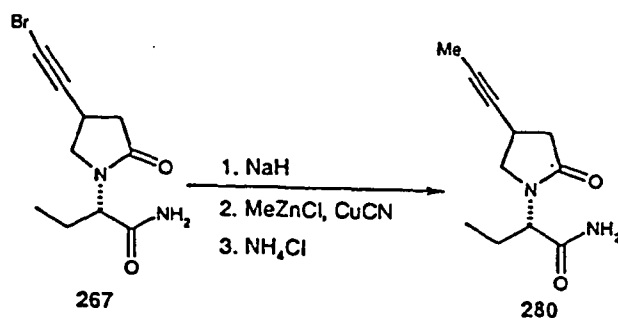
6.4. Síntese de derivados acetilênicos

6.4.1. Síntese de 2-(4-etinil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida 206/207



Em um frasco de três bocas, sob argônio, n-butillítio (1,6 M em hexanos, 116 ml) é adicionada a uma solução de uma mistura 1/1 de dois diaestereoisômeros de 2-[4-(2,2-dibromovinil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-butanamida (estereoquímica indeterminada, 10,95 g, 0,031 mol) em THF resfriada a -78°C . A suspensão branca é agitada durante 1,5 hora nesta temperatura, resfriada bruscamente com MeOH (120 ml), aquecida até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O alcalino bruto é dissolvido em EtOH/ CH_2Cl_2 (10/90 v/v), filtrado através de celite, concentrado a vácuo e o sólido resultante é purificado sucessivamente pela cromatografia em sílica gel (EtOH/ CH_2Cl_2 : 10/90 (v/v)) e pela cromatografia na fase quiral (EtOH/hexano) para produzir os dois diaestereoisômeros de 2-(4-etinil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida 206 (0,84 g, recristalizado em PhMe) e 207 (0,44 g, recristalizado em PhMe). Alternativamente, a 2-(4-bromo-etinil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida 267 é obtida pela reação da 2-[4-(2,2-dibromovinil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 47 com dois equivalentes de terc-butoxido de potássio em THF em temperatura baixa (-50°C a 0°C).

6.4.2. Síntese de 2-(4-propin-1-il-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida 280

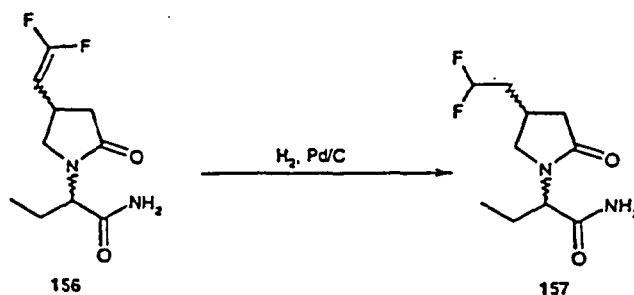


Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução de

cloreto de metil zinco (preparada a partir de metilítio (1,5 M em éter, 6,14 ml) e ZnCl_2 (1,25 g) em THF (15 ml)) é adicionada a uma solução de CuCN (0,82 g) e LiCl (0,78 g) em THF (10 ml) a -10°C . Em um outro frasco de três bocas, sob argônio, NaH (80% em óleo, 0,097 g) é adicionado a uma solução de 2-(4-bromo-etinil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida (1 g, 0,0036 mol) em THF (20 ml) a -10°C seguido por ZnCl_2 (0,50 g). Esta solução de amida é depois adicionada às gotas sobre o organocuprato resfriado a -78°C . A mistura de reação é agitada durante 3 horas nesta temperatura e deixada aquecer até a temperatura ambiente durante a noite. Depois da hidrólise com NH_4Cl saturado aquoso, a camada aquosa é extraída com CH_2Cl_2 , secada em MgSO_4 , filtrada e concentrada a vácuo para produzir o alquino bruto que é purificado pela cromatografia na fase quiral (EtOH /hexano) para produzir a 2-(4-propin-1-il-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida 280.

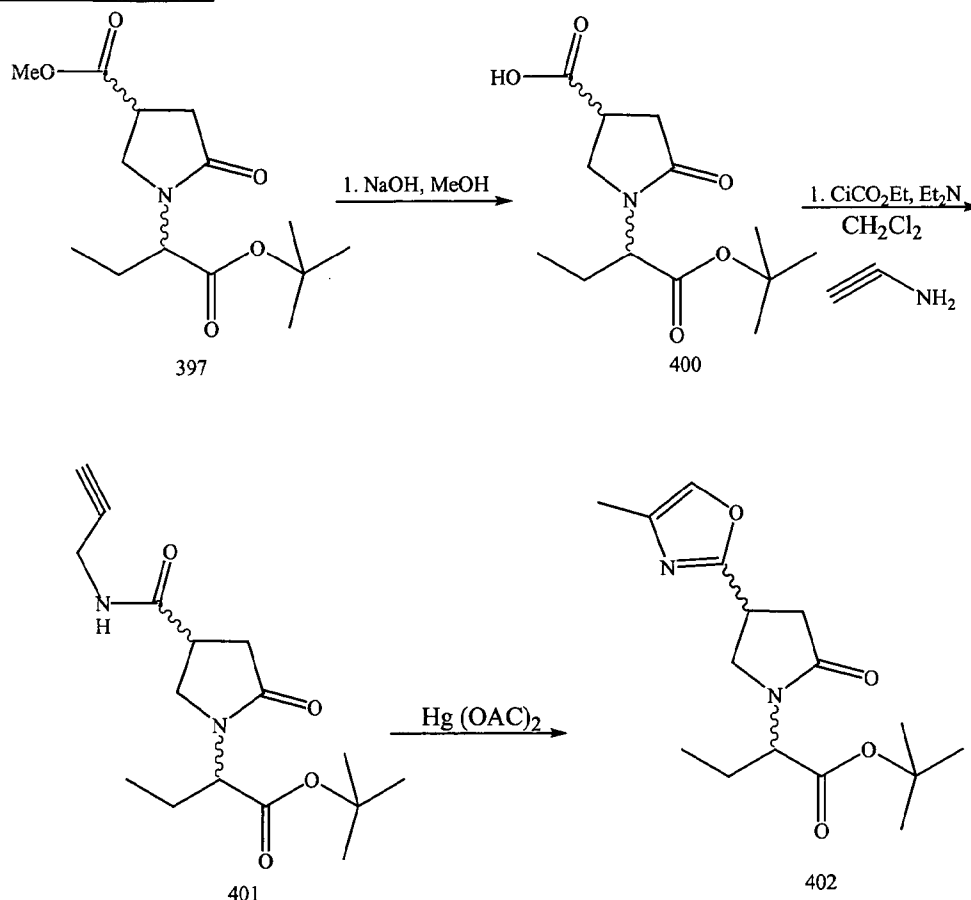
6.5. Hidrogenação de Pirrolidonas Olefínicas

A síntese da mistura 1/1/1/1 dos 4 diaestereoisômeros de 2-[4-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 157 é representativa:



Em um jarro de pressão de 0,25 litros, sob atmosfera inerte, 1 g (0,0043 mmol) de 156 e Pd em carvão vegetal (10% p/p, 0,2 g) são dissolvidos em EtOH (50 ml) e a mistura hidrogenada em um hidrogenador de Parr. Depois de 20 horas, a mistura é desgaseificada, filtrada em uma almofada de Celite/Norite e o filtrado concentrado a vácuo, para dar o fluoro alceno bruto que é recristalizado a partir de PhMe para produzir uma mistura 1/1/1/1 dos 4 diaestereoisômeros de 2-[4-(2,2-difluoroetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 157 como um sólido branco (0,75 g).

6.6. Síntese de 2-[4-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]-butanamida 62 e 63



Etapa 1: Hidrólise do éster.

Em um frasco de três bocas, sob argônio, NaOH 1 N (39 ml) é adicionado a uma solução do 1-[1-(terc-butoxicarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxilato de metila 397 como uma mistura 1/1/1/1 dos 4 estereoisômeros (10 g, 0,035 mol) em MeOH (100 ml) a 20°C. A solução é agitada durante 0,5 hora, evaporada até a secura e acidificada ao pH = 1 com HCl 1 N. A camada aquosa é extraída com AcOEt, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo para produzir o ácido bruto 400 (8,45 g) como um sólido branco que é usado sem qualquer outra purificação na etapa seguinte. ¹H RMN (250 MHz, (CD₃)₂SO): 0,80 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,55 - 1,60 (m, 1H), 1,70 - 1,95 (m, 1H), 2,40 - 2,55 (m, 2H parcialmente sobreposto com o solvente), 3,10 - 3,55 (m, 1H parcialmente sobreposto com o solvente), 4,45 (dd, 1H).

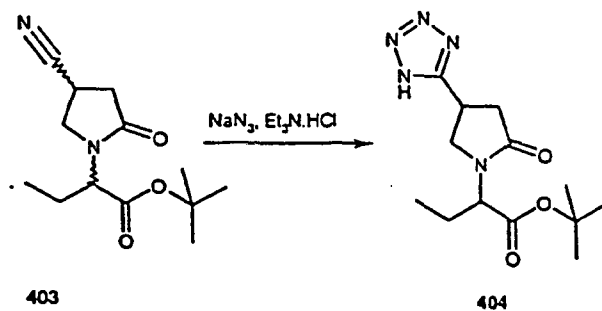
Etapa 2: Síntese da amida 401

Em um frasco de três bocas sob argônio, ClCOOEt (0,50 ml, 0,005 mol) é adicionado a uma solução do ácido 400 (0,678 g, 0,0025 mol) em CH₂Cl₂ (10 ml) e trietilamina (0,77 ml) resfriada a -20°C. A mistura de reação é agitada durante 1,5 hora a -10°C depois propargil amina (0,36 ml) é adicionada à solução enquanto se mantém a temperatura abaixo de 0°C. A suspensão é agitada durante 1 hora a 0°C, aquecida até a temperatura ambiente, filtrada e o filtrado é evaporado sob vácuo. A amida bruta é purificada pela cromatografia de coluna em sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH 98/02 (v/v)) para produzir 0,8 g da propargil amida 401 como uma mistura 1/1/1/1 de quatro diaestereoisômeros. ¹H RMN (250 MHz, (CD₃)₂SO): 0,80 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,55 - 1,65 (m, 1H), 1,70 - 1,95 (m, 1H), 2,40 - 2,55 (m, 4H parcialmente sobreposto com solvente), 3,0 - 3,70 (m, 3H parcialmente sobreposto com solvente), 3,70 - 3,90 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 8,45 (m, 1H).

15 Etapa 3: Síntese do oxazol 402

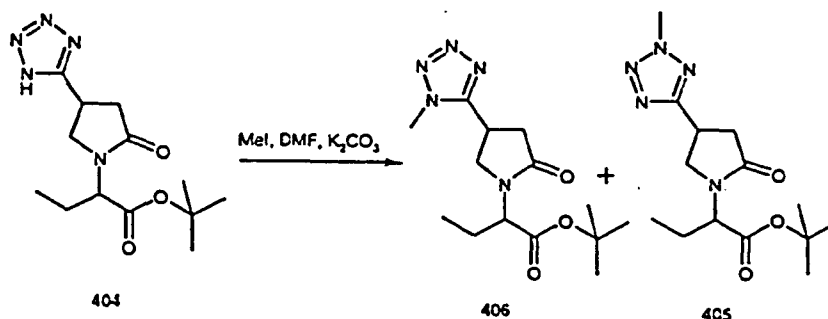
Em um frasco de três bocas sob argônio, uma solução da amida 402 (0,77 g, 0,0025 mol) em AcOH (40 ml) e Hg(OAc)₂ (0,048 g, 0,00015 mol) são submetidos a refluxo durante 1 hora, a reação é resfriada até a temperatura ambiente, concentrado sob vácuo e hidrolisado com Na₂CO₃ saturado. A camada aquosa é extraída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica é lavada com salmoura, secada em MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo para produzir o composto bruto que é purificado pela cromatografia em sílica gel (Hexano / AcOEt: 50/50 (v/v)) para produzir o oxazol puro 402 (0,15 g, 20%). GC/MS: 308 (M⁺) que pode ser convertido em 62 e 63 pela amonólise de modo análogo a 6.3.1.

6.7. Síntese de tetrazóis.6.7.1. **Síntese dos tetrazóis não substituídos**



Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução da nitrila racêmica 403 (2,66 g, 0,011 mol), NaN_3 (4,8 g, 0,073 mol) e Et_3N -cloridreto (10,12 g) é aquecida a 110°C em DMF (60 ml) durante 2 horas, resfriada até a temperatura ambiente e evaporada sob vácuo. O bruto é purificado pela cromatografia em sílica gel (CH_2Cl_2 / MeOH / AcOH: 90/08/02 (v/v)) para produzir o éster de tetrazol racêmico 404 (3,42 g, 0,010 mol) como uma mistura 1/1/1/1 de diaestereoisômeros. LC/MS: 295

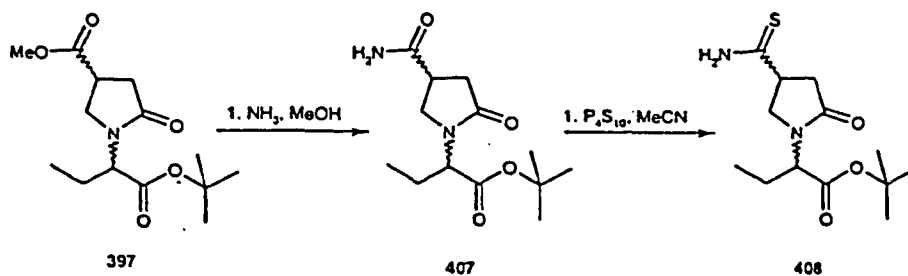
6.7.2. Alquilação de tetrazóis



Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma suspensão do tetrazol racêmico 404 (5,6 g, 0,019 mol), K_2CO_3 (2,88 g) e MeI (1,3 ml) em DMF (60 ml) é agitada na temperatura ambiente durante 29 horas e evaporada sob vácuo. A mistura bruta é purificada pela cromatografia em sílica gel (MTBE/Hexano: 50/50 (v/v)) para produzir os dois tetrazóis regioisoméricos 405 (1,98 g, 34%) e 406 (1,03 g, 17%) como óleos. LC/MS: 309 (MH^+).

6.8. Síntese de Tiazóis

6.8.1. Síntese de tioamidas.



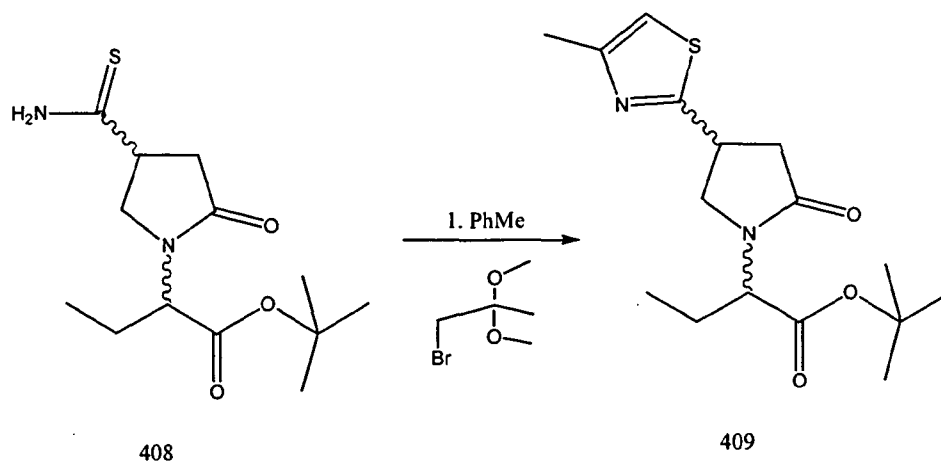
6.8.1.1. Amonólise de 397

Em um frasco de três bocas de 0,5 litro adaptado com condensador de refluxo, agitador magnético e um tubo de adição de gás mergulhado na solução, 10 g (0,035 mmoles) de 397 são dissolvidos em 100 ml de metanol. Amônia gasosa é depois borbulhada através da solução, e a solução saturada mantida na temperatura ambiente durante 1 dia, enquanto ocasionalmente ressaturando com amônia. Depois do completamento da reação, a solução é concentrada a vácuo para produzir a amida 407 bruta (9,6 g, 100%). ^1H RMN (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 0,85 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,55 - 1,60 (m, 1H), 1,70 - 1,95 (m, 1H), 2,40 - 2,60 (m, 2H parcialmente sobreposto com solvente), 3,00 - 3,70 (m, 1H parcialmente sobreposto com solvente), 4,35 - 4,45 (m, 1H), 6,95 (s (amplo), 1H), 7,40 (s (amplo), 1H).

6.8.1.2. Síntese de tioamida 408

Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução da amida 407 bruta (6 g, 0,022 mol). P_4S_{10} (4,93 g, 0,011 mol) e NaHCO_3 (3,73 g) em MeCN (100 ml) é agitada a 5°C durante 6 horas. A mistura de reação é filtrada, concentrada a vácuo e a tioamida bruta é purificada pela cromatografia em sílica gel (AcOEt / hexano: 50/50 (v/v)) para dar depois da recristalização a partir do AcOEt a tioamida 408 (3,7 g, 60%). GC/MS: 286 (M+).

6.8.2. Síntese de tiazóis substituídos



Em um frasco de três bocas, sob argônio, uma solução da tioamida 408 como uma mistura 1/1/1/1 de 4 diaestereoisômeros (desta patente, 1,5 g, 0,005 mol), Al_2O_3 (12 g) e 1-bromo-2-dimetoxiprop-2-eno (0,85 ml) em PhMe (100 ml) é submetida a refluxo durante 3 horas. A

5 mistura de reação é resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e concentrada a vácuo para produzir a tiazol 409 bruta (0,5 g, 30%) que é usada na etapa seguinte sem qualquer outra purificação. GC/MS: 324 (M^+).

6.8.3. Síntese de tiazóis não substituídos

Alternativamente os tiazóis não substituídos podem ser

10 obtidos pela reação das tioamidas 408 com Al_2O_3 e bromo-acetaldeído (gerado in situ a partir de bromo-2,2-dimetoxietano em condições ácidas).

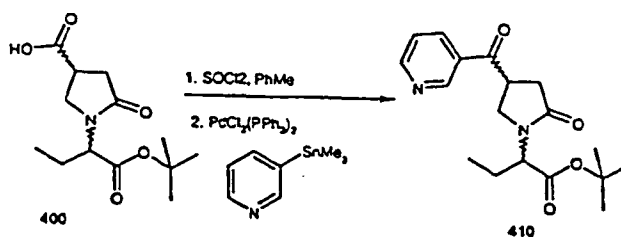
6.8.4. Síntese de 1,2,4-tiadiazol-5-il-derivados

Alternativamente, 1,2,4-tiadiazol-5-il-derivados podem ser

obtidos pela reação da tioamida 408 sucessivamente com N,N-dimetil-acetamida

15 dimetilacetal seguido pela ciclização na presença de piridina.

6.9. Síntese do éster 2,2-dimetil etílico do ácido 2-[2-oxo-4-(3-piridinil-carbonil)-1-pirrolidinil]butanóico 410



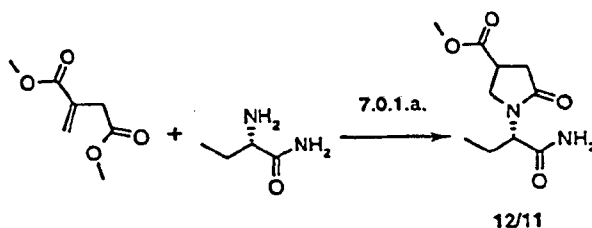
Em um frasco de três bocas sob argônio, SOCl_2 (0,56 ml) é adicionada a uma solução do ácido 400 (1,90 g, 0,007 mol) em PhMe (20 ml) na temperatura ambiente. A mistura de reação é submetida a refluxo durante 1,5 horas e tornou-se amarela. Depois de resfriar até a temperatura ambiente, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,25 g, 0,00035 mol) e 3-trimetilestanil-piridina (1,7 g, 0,007 mol) são adicionados em uma porção, a mistura de reação é submetida a refluxo durante 0,5 hora, resfriada até a temperatura ambiente, resfriada bruscamente com água. A camada aquosa é extraída com diclorometano e as fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a vácuo (3,2 g). A cetona bruta é purificada pela cromatografia de coluna em sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/03 (v/v)) para produzir 1,3 g da cetona 410 como uma mistura 1/1/1/1 de quatro diaestereoisômeros. LC/MS: 333 (MH⁺).

EXEMPLO 7. Síntese de 2-(4-substituído-2-oxo-pirrolidinil)-butanamidas pela substituição de uma 2-(4-hidroximetil-2-oxo-pirrolidinil)-butanamida ativada

7.0. Síntese dos álcoois de partida

7.0.1. Síntese da éster-amida

7.0.1.a. Síntese do 1-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidina-carboxilato de metila 11/12.



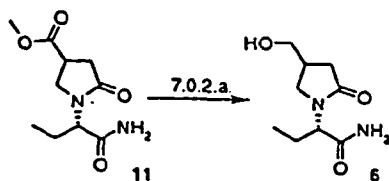
Em um frasco de três bocas de 10 litros adaptado com agitador mecânico e condensador de refluxo, sob atmosfera inerte, 1226 g (12 moles, 1 eq) de (2S)-2-aminobutanamida e 1912 ml (2150 g, 13,2 moles, 1,1 eq) de itaconato de dimetila são dissolvidos em 6,13 litros de MeOH. A mistura é

levada ao refluxo durante 10 horas, e lentamente resfriada a 20°C em 4 horas. A mesma é filtrada, o precipitado lavado com MeOH, e as fases orgânicas combinadas concentradas até a secura para dar 3,283 g do intermediário bruto, 74%. Em um frasco de três bocas de 20 litros adaptado com agitador mecânico e coluna de Rashig e braço de destilação, sob atmosfera inerte, o intermediário bruto e 84,7 g (891 mmoles, 0,1 equiv.) de 2-hidroxipiridina são dissolvidos em 11,6 litros de tolueno. A mistura é levada ao refluxo e o metanol formado separado por destilação durante 8 horas, até que 480 ml foram coletados. A temperatura no frasco atingiu 112°C. A mistura é resfriada e concentrada até a secura para dar 2,187 g de éster de amida bruto como uma mistura de diastereômeros em uma relação de 57,5/42,5. Os 2 diastereômeros são separados pela Cromatografia Líquida Preparativa na fase quiral (Chiralpak AD 100*500 mm, EtOH/H₂O 99,9:0,1), os eluídos concentrados até a secura para dar 968 g de 12 bruto (eluído primeiro) e 1,052 g de 11 bruto (eluído em segundo lugar). O 12 bruto não cristaliza, é dissolvido em 1,5 litro de EtOH e mantido como tal, para outro uso. O 11 bruto é recristalizado a partir de 2 litros de EtOAc para dar 676 g de 11 puro.

Alternativamente, o 1-[(1S)-2-amino-1-metil-2-oxoetil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxilato de metila, o 1-[(1S)-1-(aminocarbonil)-butil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxilato de metila, o 1-[(1S)-1[(metil-amino)carbonil]propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxilato de metila, são preparado de maneiras similares.

7.0.2. Síntese do álcool-amida

7.0.2.a. Síntese de (2S)-2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-butanamida 6.

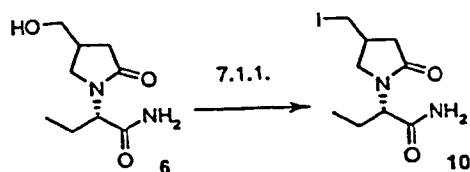


Em um frasco de três bocas de 2 litros adaptado com agitador

mecânico e condensador de refluxo, sob atmosfera inerte, uma solução de 133 g (583 mmoles, 1 eq) de (2S)-2-(4-metoxycarbonil-2-oxo-1-pirrolidinil)-butanamida 11 em 200 ml de EtOH é adicionada a 300 ml de EtOH, e a mistura resfriada até 0°C. 66,2 g (1,74 mol, 12 eq) de NaBH₄ sólido são
 5 depois adicionados às porções em 1,5 hora, todo enquanto se mantém a temperatura entre 2 e 4°C. Depois de 2 horas, a temperatura é elevada a 12°C durante 1 hora, e novamente diminuída entre 2 a 4°C. 240 ml de uma solução saturada de NH₄Cl são adicionados às gotas em 1 hora, seguidos por 120 ml de acetona e a mistura é deixada durante a noite na temperatura ambiente. A
 10 mistura é filtrada, o precipitado lavado com 3 x 70 ml de EtOH e as frações orgânicas combinadas concentradas até a secura para dar 148 g de 6 bruto. Este é colocado em suspensão em 300 ml de CH₂Cl₂ e agitado durante 30 minutos, filtrado, lavado com 2 x 100 ml de CH₂Cl₂ e secado para dar 114 g de 6 puro, 98%. Alternativamente, (2S)-2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]propanamida, (2S)-2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]pentanamida, (2S)-2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-N-metilbutanamida são preparados de maneiras similares.

7.1. Síntese pela transformação direta do álcool usando PPh₃

7.1.1. Síntese de (2S)-2-[4-(iodometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 10

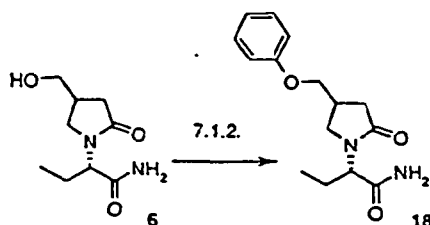


20 Em um recipiente de 3 bocas de 10 litros, adaptado com agitador mecânico e condensador de refluxo sob atmosfera inerte, 400 g (2 mol, 1 eq) de (2S)-2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 6 são dissolvidos em 3 litros de acetonitrila. 629 g (2,4 moles, 1,2 eq) de trifetilfosfina são adicionados, seguido por 608 g (2,4 moles, 1,2 eq) de iodo
 25 em três porções em 5 minutos. A mistura é aquecida até 60°C em 30 minutos, e agitada nesta temperatura durante 5 horas. Depois de resfriar, a mistura é

concentrada até a secura, o resíduo colocado em suspensão em uma solução de 750 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ em 10 litros de água e agitada a 50°C durante 4 horas. O precipitado é separado por filtração e lavado com 3 x 1 litro de água. As fases aquosas combinadas são tratadas com 1 kg de NaCl e extraídas com 6 x 1 litro de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas são secadas em MgSO_4 , filtradas e concentradas até a secura para dar 482 g de 10 bruto. O mesmo é cristalizado a partir de tolueno. Várias colheitas são recristalizadas juntas a partir de acetato de etila para dar 425 g de 10 puro, 68%

Alternativamente, (2S)-2-[4-(iodometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-N-metilbutanamida 146, (2S)-2-[4-(iodometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]propanamida 110, (2S)-2-[4-(iodometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]pentanamida 105, (2S)-2-[4-(bromometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 8, (2S)-2-[4-(clorometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 30 são preparados de maneiras similares

7.1.2. Síntese de (2S)-2-[2-oxo-4-(fenoximetil)-1-pirrolidinil]butanamida 18

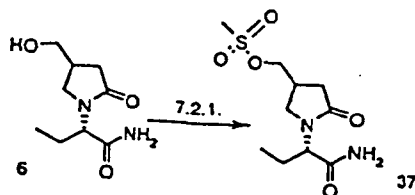


Em um frasco de três bocas de 50 ml adaptado com agitador magnético e funil de gotejamento sob atmosfera inerte, 1 g (5 mmoles, 1 eq) de (2S)-2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 6 é dissolvido em 20 ml de THF e resfriado até 0°C . 517 mg de fenol, 0,87 ml (960 mg) de azodicarboxilato de dietila e 1,44 g de trifenilfosfina (5,5 mmoles, 1,1 eq cada) são sucessivamente adicionados e a mistura agitada durante 2 horas. A mistura é concentrada até a secura e purificada pela Prep LC (500 kg SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$, 97,5:2,5) para dar 1,1 g de 18 puro, 80%, cristalizado a partir

de acetato de etila.

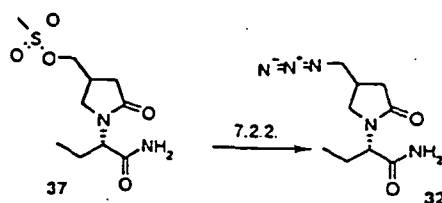
7.2. Síntese pela substituição de um mesilato

7.2.1. Síntese de metanossulfonato de {1-[(1S)-1-(amino carbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinil} metila 37



5 Em um frasco de três bocas de 4 litros adaptado com agitador mecânico, funil de gotejamento e condensador de refluxo sob atmosfera inerte, 114 g (569 mmoles, 1 eq) de (2S)-2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 6 são dissolvidos em 2 litros de CH₂Cl₂ e resfriados até 0°C. 158,5 ml (115 g, 2 eq) de trietilamina seca são adicionados em uma porção, 10 seguido pela adição às gotas de uma solução de 66,3 ml (96,2 g, 1,5 eq) de cloreto de metanossulfonila em 190 ml de CH₂Cl₂ em 1 hora, todos enquanto se mantém a temperatura abaixo de 4°C. Depois de 4 horas, 7,5 ml de cloreto de metanossulfonila e 15 ml de trietilamina são adicionados e a mistura é mantida durante a noite no refrigerador. A mistura é filtrada, o resíduo lavado com CH₂Cl₂ 15 e as fases orgânicas combinadas concentradas até a secura para dar 216 g de 37 bruto. Este é purificado pela Prep LC em vários lotes (1 kg de SiO₂, CH₂Cl₂/EtOH, 100:0 → 96:4) para dar 109 g de 37 puro, 69%. Alternativamente, o 4-metilbenzenossulfonato de {1- [(1S) -1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinil} metila 31 é preparado de uma maneira análoga.

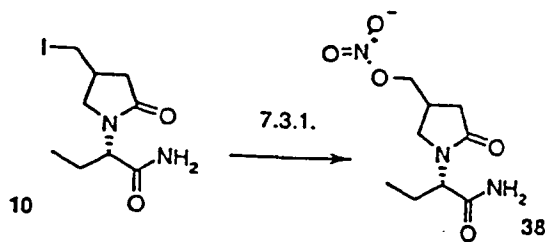
20 7.2.2. Síntese de (2S)-2-[4-(azidometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 32



Em um frasco de três bocas de 3 litros adaptado com agitador mecânico e condensador de refluxo, sob atmosfera inerte, 89,7 g (322 μ moles, 1 eq) de metanossulfonato de {1-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinil}metila 37 são dissolvidos em 300 ml de acetonitrila. 27,3 g (419 μ moles, 1,3 eq) de azida de sódio são adicionados em uma porção, com 150 ml de acetonitrila. A mistura é levada ao refluxo em 20 minutos e agitada durante a noite. 3,1 g (48 μ moles, 0,2 eq) de azida de sódio são adicionados e o refluxo continuado durante um total de 44 horas. Depois de resfriar até 10°C, a mistura é filtrada, o precipitado lavado com 3 x 50 ml de acetonitrila e as frações orgânicas combinadas concentradas até a secura para dar 77,3 g de 32 bruto. Este é cristalizado a partir de 150 ml de acetato de etila a 10°C para dar 60 g de 32 puro, 82%. Alternativamente, a (2S)-2-[4-(fluorometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 44, (2S)-2-[2-oxo-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-1-pirrolidinil]butanamida 39, (2S)-2-[2-oxo-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-1-pirrolidinil]butanamida 40, (2S)-2-[2-oxo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-pirrolidinil]butanamida 55, 2-[2-oxo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-pirrolidinil]butanamida 56, (2S)-2-(4-[(isopropilsulfanil)metil]-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 24, (2S)-2-[2-oxo-4-(1-pirrolidinilmetil)-1-pirrolidinil]butanamida 15, (2S)-2-[2-oxo-4-(4-tiomorfolinilmetil)-1-pirrolidinil]butanamida 17, são preparados de maneiras similares, a partir dos derivados de álcool ativados, tais como mesilatos, tosilatos ou haletos.

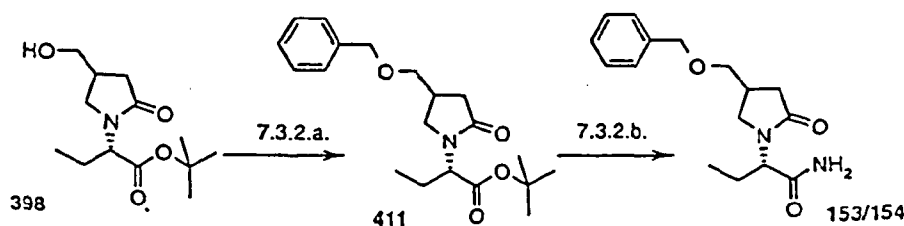
7.3. Outras sínteses

7.3.1. Síntese de nitrato de {1-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinil}metila



Em um frasco de 3 bocas de 500 ml, adaptado com agitador mecânico e condensador de refluxo sob atmosfera inerte, 8,10 g (26 mmoles, 1 eq) de (2S)-2-[4-(iodometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 10 são dissolvidos em 250 ml de acetonitrila. 4,86 g (28,6 mmoles, 1,1 eq) de nitrato de prata são adicionados e a mistura é levada ao refluxo. Depois de duas horas, 440 mg (2,8 mmoles, 0,1 eq) de nitrato de prata são adicionados, e o refluxo continuado durante um total de 4 horas. Depois de resfriar a mistura é concentrada até a secura e purificada pela PrepLC (200 g de SiO₂/CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 96:5,4:0,6) para dar 5,7 g de 38 bruto. Este é cristalizado a partir de 50 ml de acetato de etila para dar 4,13 g de 38 puro, 65%.

7.3.2. Síntese de 2-{4-[(benzilóxi)metil]-2-oxo-1-pirrolidinil}butanamida 153/154



7.3.2.a. Síntese de (2S)-2-{4-[(benzilóxi)metil]-2-oxo-1-pirrolidinil}-butanoato de terc-butila

Em um frasco de 3 bocas de 100 ml, adaptado com agitador magnético e condensador de refluxo sob atmosfera inerte, 1,1 g (60%, 27,5 mmoles, 1,1 eq) de hidreto de sódio são colocados em suspensão em 60 ml de DMF e a mistura resfriada até 0°C. 6,37 g (24,8 mmoles, 1 eq) de (2S)-2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanoato de terc-butila 398 em 10 ml de DMF são cuidadosamente adicionados. Depois de 10 minutos, 3,3 ml (4,75 g, 27,8 mmoles, 1 eq) de brometo de benzila em 10 ml de DMF são adicionados e a agitação continuada durante 30 minutos a 0°C, seguido por 3 horas na temperatura ambiente. A mistura é concentrada até a secura, o resíduo é

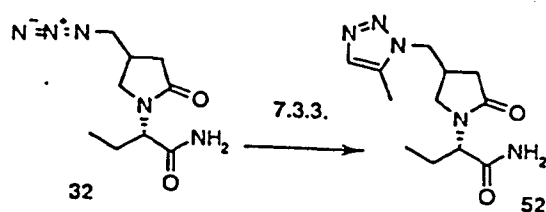
colocado em suspensão em salmoura/ CH_2Cl_2 , decantado e extraído com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas são secadas em MgSO_4 , concentradas até a secura e o resíduo é purificado pela Prep LC (1 kg SiO_2 , hexano/MTBE, 40:60 $\rightarrow$ 0:100) para dar 3,2 g de uma mistura de t-Bu e ésteres de Benzila em duas frações, rendimento total de 37%. Esta é usada como tal para a etapa 7.3.1.b. seguinte. ^1H RMN (250 MHz, (CDCl_3): 0,85 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,55 - 1,95 (m, 2H), 2,10 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 2,55 - 2,70 (m, 1H), 3,45 - 3,55 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,55 (s, 2H), 7,20 - 7,40 (m, 5H).

10 7.3.2.b. Síntese de 2-{4-[(benzilóxi)metil]-2-oxo-1-pirrolidinil}-butanamida 153

Em um frasco de 3 bocas de 50 ml, adaptado com agitador magnético e condensador de refluxo sob atmosfera inerte, 1,75 g da fração enriquecida com éster benzílico é dissolvido em 20 ml de MeOH. Amônia gasosa é depois borbulhada através da solução e a solução saturada mantida na temperatura ambiente durante 24 horas, enquanto ocasionalmente ressaturo-se com amônia. Depois do completamento da reação, a solução é concentrada até a secura e purificada pela Prep LC (1 kg $\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 98:2 $\rightarrow$ 90:10) para dar os dois diastereômeros. Em um frasco de 3 bocas de 25 ml, adaptado com agitador magnético e condensador de refluxo sob atmosfera inerte, 1,24 g da fração enriquecida com éster t-Bu é dissolvido em 16 ml de uma mistura 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$, e mantida entre 0 e 5°C durante 24 horas. A solução é concentrada até a secura e o resíduo dissolvido em 10 ml de CH_2Cl_2 . 1,2 ml (2,2 th. eq) de trietilamina é adicionado e a mistura resfriada até -20°C. 780 μl de cloroformiato de etila são adicionados às gotas e a mistura deixada aquecer lentamente até -10°C em 1,5 hora. Amônia gasosa é depois borbulhada através da solução durante 0,5 hora e a mistura mantida durante a noite na temperatura ambiente. Esta é filtrada, o precipitado lavado com CH_2Cl_2 , as frações orgânicas combinadas

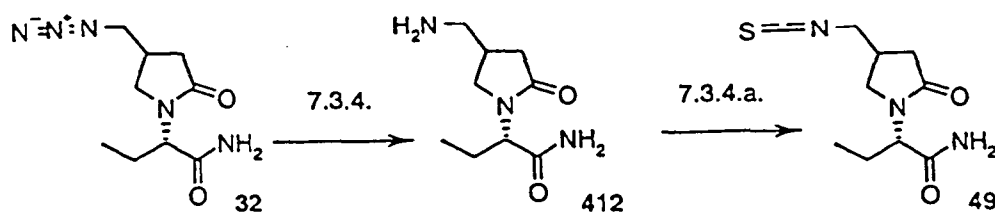
concentradas até a secura e purificadas pela Prep LC (1 kg SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 98:2 → 90:10) para dar os dois diastereômeros. O primeiro e o segundo diastereômeros eluídos das duas rodadas são combinados e cristalizados a partir de tolueno para dar respectivamente 305 mg de 153 puro e 480 mg de 154 puro, global 11%.

7.3.3. Síntese de (2S)-2-{4-[(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-oxo-1-pirrolidinil}butanamida 52



Em um frasco de 3 bocas de 50 ml, adaptado com agitador magnético e condensador de refluxo sob atmosfera inerte, 1 g (4,44 mmoles, 1 eq) de (2S)-2-[4-(azidometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 32 é colocado em suspensão em 20 ml de tolueno. 1,55 g (4,88 mmoles, 1,1 eq) de 1-(trifenilfosforanilideno)acetona é adicionado e a mistura é aquecida até 80°C durante 24 horas. Depois de resfriar, a mistura é concentrada até a secura e purificada pela Prep LC (1 kg SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 94,5:5:0,5). Esta é colocada em suspensão em 15 ml de água e liofilizada para dar 240 mg de 52 puro como um óleo claro, 42%.

7.3.4. Síntese de (2S)-2-[4-(isotiocianatometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 49



Em um jarro de pressão de 500 ml, sob atmosfera inerte, 900 mg de Pd a 10% absorvido em carvão vegetal são colocados em suspensão

em 100 ml de etanol. Uma solução de 8,7 g (38 mmoles) de (2S)-2-[4-(azidometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 32 em 150 ml de etanol é adicionada e a mistura é hidrogenada em um hidrogenador de Parr a uma pressão máxima de 30 psi (207 kPa) de H₂ durante 2 horas. A mistura é

5 desgaseificada, filtrada em uma almofada de Celite/Norite, o resíduo lavado com 2 x 100 ml de EtOH e os filtrados combinados concentrados até a secura, para dar 7,93 g de 412 bruto, rendimento de 100%, usado como tal na etapa seguinte. GC/MS: 199 (M⁺).

7.3.4.a. **Síntese de (2S)-2-[4-(isotiocianatometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]-**

10 **butanamida 49**

Em um frasco de 3 bocas de 100 ml, adaptado com agitador magnético e condensador de refluxo sob atmosfera inerte, 4,5 g (22,7 mmoles, 1 eq) de tiocarbonilimidazol são dissolvidos em 25 ml de DMF e a mistura resfriada até 0°C. 4,53 g (22,7 mmoles, 1 eq) de (2S)-2-[4-(amino-

15 metil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida 412 em 25 ml de DMF são adicionados às gotas em 30 minutos, a mistura é agitada 3 horas na temperatura ambiente e deixada durante a noite. A mistura é concentrada até a secura, o resíduo é dissolvido em 20 ml de tolueno, concentrado mais uma vez até a secura e o resíduo é purificado pela Prep LC (350 g de SiO₂

20 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 93,4:6:0,6) para dar 3,1 g de 49 bruto. Este é triturado em 20 ml de éter, filtrado e o resíduo (1,9 g) cristalizado a partir de 15 ml de acetonitrila para dar 1,2 g de 49 puro (22%).

Os compostos da fórmula I apresentados na tabela seguinte podem ser preparados de maneira análoga ou como de outro modo aqui

25 descrito.

Na tabela, a informação estereoquímica está contida nas duas colunas de cabeçalho “dados de configuração”. A segunda coluna indica se um composto não tem nenhum centro estereogênico (AQUIRAL), é um enantiômero puro (PURO), um racemato (RAC) ou é uma mistura de dois ou

mais estereoisômeros, possivelmente em proporções desiguais (MIXT). A primeira coluna contém a designação estereoquímica para cada centro reconhecido, seguindo-se a numeração da IUPAC usada na coluna precedente. Um número sozinho indica a existência de ambas as configurações naquele centro. Um número seguido por “R” ou “S” indica a configuração absoluta conhecida naquele centro. Um número seguido por “§” indica a existência de apenas uma configuração absoluta mas desconhecida naquele centro. A letra (A, B, C, D) em frente é uma maneira de distinguir os vários enantiômeros ou racematos da mesma estrutura.

10 Na tabela, os pontos de fusão são na maioria dos casos determinados pelo início da curva de DSC. Quando um ponto de fusão visual (fusionômetro) é dado, o valor está em parênteses.

15 Na tabela, os números na coluna “síntese” refere-se à síntese atualmente usada para os compostos mais importantes. Variações ligeiras podem ser necessárias para se obter compostos análogos. Tais modificações estão dentro da competência de qualquer pessoa bem habilitada na técnica da síntese orgânica.

Número do composto	Nome químico IUPAC	Dados de configuração		Síntese	PF (°C)	LC/MS MH ⁺	RMN ¹ H
1	2-(4-etil-2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)acetamida	4	RAC		(127 a 128)		
2	2-(2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)acetamida	4	RAC		143,0		
3	2-(4-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)acetamida	4	RAC		(116 a 120)		
4	2-(4-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MIXT		(106 a 107)		
5	2-(4,4-dimetil-2-oxo-1-pirrolidinil)propanamida		AQUIRAL		(146 a 150)		
6	(2S)-2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO		144,3		
7	(2S)-2-[4-(hidroximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4§	PURO		116,0		
8	(2S)-2-[4-(bromometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO	7.1.1.	181,3		
9	(2S)-2-[4-(bromometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4§	PURO	7.1.1.			[1]
10	(2S)-2-[4(R)-4-(iodometil)-2-oxopirrolidinil]butanamida	2S,4R	PURO	7.1.1.	91,4		
11	1-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxilato de metila	A - 1S,3§	PURO				[2]
12	1-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboxilato de metila	B - 1S,3§	PURO		104,0		
13	(2S)-2-[2-oxo-4-[(4-fenil-1-piperazinil)metil]-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,3§	PURO		189,0		
14	(2S)-2-[2-oxo-4-[(4-fenil-1-piperazinil)metil]-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4§	PURO		202,0		
15	(2S)-2-[2-oxo-4-(1-pirrolidinimetil)-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO		(99,3 a 100,4)		
16	(2S)-2-[2-oxo-4-(1-pirrolidinimetil)-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4§	PURO				[3]
17	(2S)-2-[2-oxo-4-(4-tiomorfolinimetil)-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO		120,0		
18	(2S)-2-[2-oxo-4-(fenoximetil)-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO		124,4		
19	(2S)-2-[4-[(isopropilsulfanil)metil]-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4§	PURO				[4]
20	(2S)-2-(4-benzil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,4§	PURO		93,2		
21	(2S)-2-(4-benzil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2S,4§	PURO		144,9		
22	(2S)-2-(2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,4§	PURO	1.1.1. depois 1.2.1. depois 1.2.2.	89		

23	(2S)-2-(2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2S,4§	PURO	1.1.1. depuis 1.2.1. depuis 1.2.2.	92,4		
24	(2S)-2-[4-(isopropilsulfamyl)metil]-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO				[5]
25	(2S)-2-(4-isopropil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,4§	PURO		103,8		
26	(2S)-2-(4-isopropil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2S,4§	PURO		98,1		
27	(2S)-2-[4-(iodometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4§	PURO	7.1.1.	107,7		
28	2-(4-ciano-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2,4	RAC		211,4		
29	2-(4-ciano-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2,4	RAC		142,8		
30	(2S)-2-[4-(clorometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO	7.1.1.	120,3		
31	{1-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinil} metil-4-metil-benzenosulfonate	A - 1S,3§	PURO	7.2.1.	111,7		
32	(2S)-2-[4R)-4-(azidometil)-2-oxopirrolidinil]butanamida	2S,4R	PURO	7.2.2	84,8		
33	2-[4-(2,2-dibromovinil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	2,4	MISTO	6.2.2. depuis 6.3.1.	134,8		
34	1-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboboxamida	A - 1S,3§	PURO		202,8		
35	(2S)-2-(4-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,4§	PURO	4,4	73,9		
36	(2S)-2-(4-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2S,4§	PURO	4,4	56,9		
37	Metanosulfonato de {1-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinil} metila	A - 1S,3§	PURO				[6]
38	Nitrato de {1-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinil} metila	A - 1S,3§	PURO	7.3.1.	135,0		
39	(2S)-2-[2-oxo-4-(1H-tetrazol-1-il)metil]-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO		181,9		
40	(2S)-2-[2-oxo-4-(1H-tetrazol-1-il)metil]-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO	7.2.1.	82,3		
41	2-(2-oxo-4-vinil-1-pirrolidinil)butanamida	2,4	MISTO	6.2.1 depuis 6.3.1	120,5		
42	(2S)-2-[4-(cianometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO		138,1		
43	2-[2-oxo-4-(fenilsulfonil)metil]-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO	7.2.2.			[7]
44	(2S)-2-[4-(fluorometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO		87,1		
45	Benzato de {1-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinil} metila	A - 1S,3§	PURO		109,8		
46	(2S)-2-[4R)-4-(2,2-dibromovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida	2S,4R	PURO	6.2.2 depuis 6.3.1	111,3		
47	(2S)-2-[4S)-4-(2,2-dibromovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida	2S,4S	PURO	6.2.2 depuis 6.3.1	119,0		
48	Acido 1-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidinacarboboxílico	A - 1S,3§	PURO		152,4		
49	(2S)-2-[4-(isotiocianatometil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO	7.3.4.a.	139,6		
50	(2S)-2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO				[8]
51	2-[2-oxo-4-(5-sulfanil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-pirrolidinil]butanamida	2,4	MISTO		172,8		
52	(2S)-2-[4-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-2-oxo-1-pirrolidinil]-butanamida	A - 2S,4§	PURO				[9]
53	2-[4-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	2,4	MISTO		128,2		
54	2-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	2,4	MISTO		117,3		
55	(2S)-2-[2-oxo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO				[30]
56	2-[2-oxo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2,4§	MISTO		142,6		
57	2-[2-oxo-4-(1H-tetrazol-1-il)-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2,4	RAC		228,2		

58	2-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A-2,4	RAC		160,3		
59	2-[4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A-2,4	RAC		169,2		
60	2-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B-2,4	RAC		147,1		
61	2-[4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B-2,4	RAC		192,8		
62	2-[4-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A-2,4	RAC		108,7		
63	2-[4-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B-2,4	RAC		167,8		
64	2-[2-oxo-4-(1,3-tiazol-2-il)-1-pirrolidinil]butanamida	2,4	MISTO	6,8.3. depois 6,3.1.	94,3		
65	2-[2-oxo-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1-pirrolidinil]butanamida	A-2,4	RAC		170,9		
66	2-[2-oxo-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1-pirrolidinil]butanamida	B-2,4	RAC		186,1		
67	2-[2-oxo-4-(1H-tetrazol-1-il)-1-pirrolidinil]butanamida	B-2,4	RAC		185,1		
68	2-[2-oxo-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A-2S,4§	PURO		143,0		
69	2-[2-oxo-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B-2S,4§	PURO		147,3		
70	2-[2-oxo-4-(3-piridinilcarbonyl)-1-pirrolidinil]butanamida	2,4	MISTO				[10]
71	2-[2-oxo-4-(2-tienil)-1-pirrolidinil]butanamida	A-2S,4§	PURO	4.1.1. depois 4.1.2	69,3		
72	2-[2-oxo-4-(2-tienil)-1-pirrolidinil]butanamida	B-2S,4§	PURO	4.1.1. depois 4.1.2	120,5		
73	2-[2-oxo-4-(2-metoxifenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A-2S,4§	PURO	4.1.1 depois 4.1.2.1. depois 4.1.2.2.	112,0		
74	2-[2-oxo-4-(4-nitrofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A-2S,4§	PURO	4.1.1. depois 4.1.2.1. depois 4.1.2.2.	150,2		
75	2-[2-oxo-4-(3-metloxifenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B-2S,4§	PURO	4.1.1. depois 4.2.1.1. depois 4.2.1.2.	91,3		
76	2-[2-oxo-4-(4-nitrofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B-2S,4§	PURO		146,5		
77	2-[2-oxo-4-(3-metoxifenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A-2S,4§	PURO		73,7		
78	2-[2-oxo-4-(2-metoxifenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B-2S,4§	PURO		115,0		
79	2-[2-oxo-4-(4-aminoifenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A-2S,4§	PURO		129,0		
80	2-[2-oxo-4-(E)-2-fenilifenil]-1-pirrolidinil]butanamida	2,4	MISTO		100,2		
81	2-[2-oxo-4-(4-azidoifenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A-2S,4§	PURO	4.2.2.	91,4		
82	2-[2-oxo-4-(4-azidoifenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B-2S,4§	PURO		96,6		
83	2-[2-oxo-4-(3-tienil)-1-pirrolidinil]butanamida	A-2S,4§	PURO	4.1.1. depois 4.1.2.	(93 a 95)		
84	2-[2-oxo-4-(2-tienil)-1-pirrolidinil]butanamida	B-2R,4§	PURO		84,0		
85	2-[2-oxo-4-(2-tienil)-1-pirrolidinil]butanamida	A-2R,4§	PURO		120,4		
86	2-[2-oxo-4-(3-azidoifenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A-2S,4§	PURO	4.2.2.	94,5		
87	2-[2-oxo-4-(3-azidoifenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B-2S,4§	PURO	4.2.2.	98,0		
88	2-[2-oxo-4-(3-tienil)-1-pirrolidinil]butanamida	B-2S,4§	PURO	4.1.1. depois 4.1.2			[11]
89	2-[2-oxo-4-(4-aminoifenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B-2S,4§	PURO	4.1.1. depois 4.2.1.1. depois			[12]

90	(2S)-2-[4-(3-amino-1-pyrrolidinyl)butanamida (2S)-2-[4-(3-amino-1-pyrrolidinyl)butanamida	A-2S,4§ B-2S,4§ (1HCl)	PURO	4.2.1.2.	226,4	[13]
91	(2S)-2-[4-(3-amino-1-pyrrolidinyl)butanamida		PURO			
92	(2S)-2-[4S)-2-oxo-4-vinylpyrrolidinyl]butanamida	2S,4S	PURO	6.2.1 depuis 6.3.1.	79,0	
93	(2S)-2-[4R)-2-oxo-4-vinylpyrrolidinyl]butanamida	2S,4R	PURO	6.2.1. depuis 6.3.1.	68,3	
94	2-[4-(2-bromo-1-pyrrolidinyl)butanamida	A-2S,4§	PURO		129,4	
95	2-[4-(2-bromo-1-pyrrolidinyl)butanamida	B-2S,4§	PURO	1.1.1. depuis 1.2.1. depuis 1.2.2.	165,4	
96	2-[2-oxo-4-(3-pyridinyl)-1-pyrrolidinyl]butanamida	2,4	MISTO	3.1.1.a até 3.1.1.g	104,3	
97	2-[4-(1-oxido-3-pyridinyl)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamida	2,4	MISTO		217,4	
98	(2S)-2-[4-[1,1'-bifenil]-4-il-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamida	A-2S,4§	PURO	4.1.1 depuis 4.1.2.1. depuis 4.1.2.2.		[14]
99	(2S)-2-[4-[1,1'-bifenil]-4-il-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamida	B-2S,4§	PURO			[15]
100	(2S)-2-[4-[(methylsulfonyl)metil]-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamida	A-2S,4§	PURO	7.2.2.		[16]
101	(2S)-2-[4-(1-nafil)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamida	A-2S,4§	PURO		172,7	
102	(2S)-2-[4-(1-nafil)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamida	B-2S,4§	PURO		135,7	
103	2-[4-(iodometil)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamida	2,4	MISTO	7.1.1.	171,7	
104	2-[4-(clorometil)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamida	2,4	MISTO		166,6	
105	(2S)-2-[4R)-4-(iodometil)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]pentanamida	A-2S,4R	PURO	7.1.1.	161,7	
106	(2S)-2-[4S)-4-(iodometil)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]pentanamida	B-2S,4S	PURO		119,4	
107	(2S)-2-[4-(3-amino-2,4,6-tribromofenil)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamida	A-2S,4§	PURO			[17]
108	(2S)-2-[4-hexil-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamida	A-2,4	RAC		255	
109	(2S)-2-[4-hexil-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamida	B-2,4	RAC		255	
110	(2S)-2-[4R)-4-(iodometil)-2-oxopirrolidinyl]propanamida	2S,4R	PURO	7.1.1.	147	
111	(2S)-2-[4S)-4-(iodometil)-2-oxopirrolidinyl]propanamida	2S,4S	PURO	7.1.1.	116,3	
112	2-[4-hexil-2-oxo-1-pyrrolidinyl]propanamida	A-2,4	RAC		241	
113	2-[4-hexil-2-oxo-1-pyrrolidinyl]propanamida	B-2,4	RAC		241	
114	2-[4-hexil-2-oxo-1-pyrrolidinyl]tetradecanamida	A-2,4	RAC		395	
115	2-[4-hexil-2-oxo-1-pyrrolidinyl]tetradecanamida	B-2,4	RAC		395	
116	2-[4-hexil-2-oxo-1-pyrrolidinyl]hexanamida	A-2,4	RAC		283	
117	2-[4-hexil-2-oxo-1-pyrrolidinyl]pentanamida	B-2,4	RAC		269	
118	2-[4-hexil-2-oxo-1-pyrrolidinyl]heptanamida	2,4	MISTO		297	
119	2-[2-oxo-4-propil-1-pyrrolidinyl]propanamida	2,4	MISTO	3.1.1.a até 3.1.1.g.	199	
120	2-[2-oxo-4-propil-1-pyrrolidinyl]octanamida	2,4	MISTO		269	

121	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)hexanamida	2,4	MISTO			241	
122	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)hexanamida	2,4	MISTO			241	
123	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)hexanamida	2,4	MISTO			227	
124	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)pentanamida	2,4	MISTO			227	
125	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)heptanamida	2,4	MISTO			255	
126	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)heptanamida	2,4	MISTO			255	
127	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2,4	RAC	3.1.1.a. até 3.1.1.g		213	
128	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)acetamida	4	RAC			185	
129	(2S)-2-[4-(metilsulfonil)metil]-2-oxo-1-pirrolidinil] butanamida	A - 2S,4§	PURO		134,5		
130	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-2-fenilacetamida	A - 2,4	RAC			261	
131	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-2-fenilacetamida	B - 2,4	RAC			261	
132	2-(2-oxo-4-pentil-1-pirrolidinil)tetradecanamida	2,4	MISTO			381	
133	2-(2-oxo-4-pentil-1-pirrolidinil)octanamida	A - 2,4	RAC			297	
134	2-(2-oxo-4-pentil-1-pirrolidinil)octanamida	B - 2,4	RAC			297	
135	2-(2-oxo-4-pentil-1-pirrolidinil)hexanamida	A - 2,4	RAC			269	
136	2-(2-oxo-4-pentil-1-pirrolidinil)hexanamida	B - 2,4	RAC			269	
137	2-(2-oxo-4-pentil-1-pirrolidinil)pentanamida	A - 2,4	RAC			255	
138	2-(2-oxo-4-pentil-1-pirrolidinil)pentanamida	B - 2,4	RAC			255	
139	2-(2-oxo-4-pentil-1-pirrolidinil)heptanamida	2,4	MISTO			284	
140	2-(2-oxo-4-pentil-1-pirrolidinil)-2-fenilacetamida	2,4	MISTO			289	
141	2-(2-oxo-4-pentil-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2,4	RAC			241	
142	2-(2-oxo-4-pentil-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2,4	RAC	3.1.1.a. até 3.1.1.g		241	
143	2-(2-oxo-4-pentil-1-pirrolidinil)acetamida	4	RAC			213	
144	(2S)-2-[4(R)-4-(iodometil)-2-oxopirrolidinil]-N,N-dimetilbutanamida	2S,4R	PURO		53,8		
145	(2S)-2-[4(S)-4-(iodometil)-2-oxopirrolidinil]-N,N-dimetilbutanamida	2S,4S	PURO		94,8		
146	(2S)-2-[4(R)-4-(iodometil)-2-oxopirrolidinil]-N-metilbutanamida	2S,4R	PURO	7.1.1.	66,6		
147	2-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	2,4	MISTO			291	
148	(2S)-2-(4-neopentil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,4§	PURO		187,0		
149	(2S)-2-(4-neopentil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2S,4§	PURO	1.1.1. depois 1.2.1. depois 1.2.2.	155,7		
150	(2S)-2-[4-(metilsulfonil)metil]-2-oxo-1-pirrolidinil] butanamida	A-2S,4§	PURO				[18]
151	(2S)-2-(4-etil-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO	1.1.1. depois 1.2.1. depois 1.2.2			[19]
152	(2S)-2-(4-etil-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4§	PURO	1.1.1. depois 1.2.1. depois 1.2.2.			[20]

153	2-[4-[(benziloxy)méthyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	A - 2,4	RAC		101,8		
154	2-[4-[(benziloxy)méthyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	B - 2,4	RAC		119,1		
155	(2S)-2-[(4S)-4-(iodométhyl)-2-oxopyrrolidinyl]-N-méthylbutanamide	2S,4S	PURO				[21]
156	2-[4-(2,2-difluorovinyl)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO	6.2.3. depuis 6.3.1.	127,2		
157	2-[4-(2,2-difluoroéthyl)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO		136,8		
158	(2S)-2-[(4S)-2-oxo-4-propylpyrrolidinyl]butanamide	2S,4S	PURO	2.5.	82,1		
159	(2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propylpyrrolidinyl]butanamide	2S,4R	PURO	2.5.	74,3		
160	2-[2-oxo-4-(trifluorométhyl)-1-pyrrolidinyl]butanamide	A - 2,4	RAC		121,3		
161	2-[2-oxo-4-(trifluorométhyl)-1-pyrrolidinyl]butanamide	B - 2,4	RAC		180,3		
162	2-[4-[(Z)-2-fluoroéthyl]-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO	6.2.4. depuis 6.3.1.	105,0		
163	2-[4-(2-méthyl-1-propenyl)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO	6.2.1. depuis 6.3.2.	118,1		
164	2-[4-butyl-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO	2.1.1. depuis 2.2.	108,8		
165	2-[4-(cyclopropylméthyl)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO	2.1.2. depuis 2.2.			[22]
166	2-(4-isobutyl-2-oxo-1-pyrrolidinyl)butanamide	2,4	MISTO.	6.2.1. depuis 6.5. depuis 6.3.1.	120,2		
167	2-[4-(2-chloro-6-fluorophenyl)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO			299 / 301	
168	2-[4-(2-naftyl)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO			297	
169	2-[4-(4-chlorophenyl)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO	3.1.1.a. até 3.1.1.g.		281	
170	2-[4-(3-chlorophenyl)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO	3.1.1.a. até 3.1.1.g.			
171	2-[2-oxo-4-[2-(trifluorométhyl)phényl]-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO	3.1.1.a. até 3.1.1.g.		315	
172	2-[4-(4-méthylphényl)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO			261	
173	2-[4-(2-fluorophenyl)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO	3.1.1.a. até 3.1.1.g.			
174	2-[4-(3-méthylphényl)-2-oxo-1-pyrrolidinyl]butanamide	2,4	MISTO	3.1.1.a. até 3.1.1.g.			
175	(2S)-2-[2-oxo-4-(2-phényléthyl)-1-pyrrolidinyl]butanamide	B - 2S,4S	PURO	1.1.2. depuis 1.2.1 depuis 1.2.3.	89,5		
176	(2S)-2-[2-oxo-4-(2-phényléthyl)-1-pyrrolidinyl]butanamide	A - 2S,4S	PURO	1.1.2. depuis 1.2.1 depuis 1.2.3.	100,2		
177	2-(4-hexyl-2-oxo-1-pyrrolidinyl)octanamide	2,4	MISTO			311	
178	2-(4-hexyl-2-oxo-1-pyrrolidinyl)hexanamide	B - 2,4	RAC			283	

179	2-(4-hexil-2-oxo-1-pirrolidinil)pentanamida	A - 2,4	RAC	1.1.2.ii depuis 1.2.1. depuis 1.2.2.	99,6	269	
180	(2S)-2-[4-(3-bromofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO				
181	(2S)-2-[4-(3-bromofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4§	PURO	1.1.2.ii depuis 1.2.1. depuis 1.2.2.	116,9		
182	2-[4-[3,5-bis(trifluorométhyl)fenil]-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2§,4§	PURO	3.1.1.a. até 3.1.1.g.	97,2		
183	2-[4-[3,5-bis(trifluorométhyl)fenil]-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2§,4§	PURO		97,2		
184	2-[4-[3,5-bis(trifluorométhyl)fenil]-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	C - 2§,4§	PURO		148,6		
185	2-[4-[3,5-bis(trifluorométhyl)fenil]-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	D - 2§,4§	PURO	3.1.1.a. até 3.1.1.g.	148,6		
186	2-[4-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2§,4§	PURO		177,9		
187	2-[4-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2§,4§	PURO	3.1.1.a. até 3.1.1.g.	177,9		
188	2-[4-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2,4	RAC	3.1.1.a. até 3.1.1.g.	154,7		
189	2-[4-(2,4-diclorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2,4	RAC		178,7		
190	(2S)-2-[4-(3,5-dibromofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4§	PURO	3.1.1.a até 3.1.1.g.	201,4		
191	2-(2-oxo-4-{3-[(trifluorométhyl)sulfanyl]fenil}-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2§,4§	PURO		138,0		
192	2-(2-oxo-4-{3-[(trifluorométhyl)sulfanyl]fenil}-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2§,4§	PURO		137,4		
193	2-(2-oxo-4-{3-[(trifluorométhyl)sulfanyl]fenil}-1-pirrolidinil)butanamida	C - 2§,4§	PURO		84,4		
194	2-(2-oxo-4-{3-[(trifluorométhyl)sulfanyl]fenil}-1-pirrolidinil)butanamida	D - 2§,4§	PURO		83,8		
195	2-[4-(2-furil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2,4	RAC	3.1.1.a. até 3.1.1.g.			[23]
196	2-[4-(2-furil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2,4	RAC	3.1.1.a. até 3.1.1.g.			[24]
197	(2S)-2-[2-oxo-4-(3-fenilpropil)-1-pirrolidinil]butanamida	2S,4	MISTO	1.1.2. depuis 1.2.1. depuis 1.2.3.	92,5		
198	(2S)-2-[4-(3,5-dibromofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4§	PURO	1.1.2.ii depuis 1.2.1. depuis 1.2.2.	118,6		
199	2-[4-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	C - 2§,4§	PURO		153,8		
200	2-[4-(3,4-diclorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	D - 2§,4§	PURO	3.1.1.a. até 3.1.1.g.	154,4		
201	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida	2,4	MISTO	3.1.1.a. até 3.1.1.g.	99,8		
202	2-[4-(3-clorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	C - 2§,4§	PURO		111,8		
203	2-[4-(3-clorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2§,4§	PURO		113,2		
204	2-[4-(3-clorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2§,4§	PURO	3.1.1.a. até 3.1.1.g.	113,4		

205	2-[4-(3-clorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	D - 2S,4S	PURO	3.1.1.a até 3.1.1.g.	113,4	
206	2-(4-etinil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,4S	PURO		147	
207	2-(4-etinil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2S,4S	PURO	6.4	115,2	
208	2-[4-(2-fluorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4S	PURO		120,7	
209	2-[4-(2-fluorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	C - 2S,4S	PURO	3.1.1.a até 3.1.1.g.	123,7	
210	2-[4-(2-fluorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4S	PURO		154,26	
211	2-[4-(2-fluorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	D - 2S,4S	PURO	3.1.1.a até 3.1.1.g.	150,9	
212	(2S)-2-[4-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4S	PURO	2.1.2. depois 2.2.	104,4	
213	(2S)-2-[4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida	2S,4S	PURO	6.2.3. depois 6.3.1.	76,1	
214	(2S)-2-[2-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4S	PURO	2.1.1. depois 2.2.	120,9	
215	(2S)-2-[2-oxo-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4S	PURO	2.1.1. depois 2.2.	115,9	
216	2-[4-(3-metilfenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4S	PURO			[25]
217	2-[4-(3-metilfenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	C-2S,4S	PURO			[26]
218	2-[4-(3-metilfenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4S	PURO		84,26	
219	2-[4-(3-metilfenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	D 2S,4S	PURO	3.1.1.a. até 3.1.1.g	79,4	
220	2-[2-oxo-4-(5-pirimidinil)-1-pirrolidinil]butanamida	2,4	MISTO			[27]
221	(2S)-2-[4-(ciclopropilmetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4S	PURO	2.1.2. depois 2.2	93,9	
222	(2S)-2-[4R)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidinil]butanamida	2S,4R	PURO	6.2.3. depois 6.3.1	104	
223	(2S)-2-[2-oxo-4-(pirrol-1-il)-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4S	PURO	5.8.		[28]
224	(2S)-2-(4-ali-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2S,4S	PURO	2.1.2ii depois 2.2.	69,2	
225	(2S)-2-[4-(2-iodopropil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4S	PURO	2.1.2.ii depois 2.2.	165,4	
226	(2S)-2-[4-(2-iodopropil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4S	PURO	2.1.2.ii depois 2.2.	171,1	
227	(2S)-2-[4-(metoximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4S	PURO			[29]
228	(2S)-2-(4-ali-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,4S	PURO	2.1.2.ii depois 2.2.	58,3	
229	(2S)-2-[2-oxo-4-(2-oxopropil)-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4S	PURO	2.3.	90,6	
230	(2S)-2-[2-oxo-4-(2-oxopropil)-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4S	PURO		129,5	
231	(2S)-2-[4S)-4-(2-hidroxiopropil)-2-oxopirrolidinil]butanamida	A - 2S,4S,2S	PURO		139,4	
232	(2S)-2-[4S)-4-(2-hidroxiopropil)-2-oxopirrolidinil]butanamida	B - 2S,4S,2S	PURO		106,2	
233	(2S)-2-[4R)-4-(2-hidroxiopropil)-2-oxopirrolidinil]butanamida	B - 2S,4R,2S	PURO		133,0	
234	(2S)-2-[4-(2-bromo-1H-pirrol-1-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4S	PURO	5.7		[31]
235	2-[4-(3-azido-2,4,6-trifluorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2,4	RAC			[32]
236	2-[4-(3-azido-2,4,6-trifluorofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2,4	RAC			[33]
237	(2S)-2-[4-(2,5-dibromo-1H-pirrol-1-il)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4S	PURO			[34]
238	(2R)-2-[4S)-2-oxo-4-propilpirrolidinil]butanamida	2R,4S	PURO		74,9	
239	(2R)-2-[4R)-2-oxo-4-propilpirrolidinil]butanamida	2R,4R	PURO		84,8	
240	2-(4-etil-2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,4S	PURO		137,2	

241	2-(4-etil-2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2,8,4,8	PURO		137,3			
242	2-(4-etil-2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)butanamida	C - 2,8,4,8	PURO		112			
243	2-(4-etil-2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)butanamida	D - 2,8,4,8	PURO		112,2			
244	(2R)-2-[4-(metoximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2R,4,8	PURO		73,5			
245	2-[4-(metoximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2,8,4,8	PURO		58,6			
246	2-[4-(metoximetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2,8,4,8	PURO		59,7			
247	2-[4-[3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	2,4	MISTO			361		
248	2-[4-[3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	2,4	MISTO			361		
249	(2S)-2-[(4R)-4-(2-hidroxipropil)-2-oxopirrolidinil]butanamida	A - 2S,4R,2,8	PURO			229		
250	(2S)-2-(4-metil-2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,4,8	PURO	2.1.2. depois 2.2.	133,3			
251	(2R)-2-[4-(2,2-diclorovinil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4,8	PURO	6.2.2. depois 6.3.1.	68,2			
252	(2R)-2-[4-(2,2-diclorovinil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	B - 2S,4,8	PURO	6.2.2. depois 6.3.1.	96,4			
253	2-(4-etil-4-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,4,8	PURO		66,4			
255	2-(4-etil-4-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2S,4,8	PURO		127,6			
256	(2S)-2-(2-oxo-4,4-dipropil-1-pirrolidinil)butanamida	2S	PURO		116,6			
257	2-(3,3-dimetil-2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2,8,4,8	PURO		100			
258	2-(3,3-dimetil-2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2,8,4,8	PURO		100,8			
259	2-(3,3-dimetil-2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)butanamida	C - 2,8,4,8	PURO		84,2			
260	2-(3,3-dimetil-2-oxo-4-fenil-1-pirrolidinil)butanamida	D - 2,8,4,8	PURO		87,8			
261	(2S)-2-(4-metil-2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2S,4,8	PURO		65,1			
262	(2S)-2-(3-benzil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,3,8	PURO			261		
263	(2R)-2-(3-benzil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2S,3,8	PURO		53,5			
264	2-[4-(bromoetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	2,4,8	MISTO	6.4.1.	173,2			
265	2-[(4S)-4-(2,2-difluoropropil)-2-oxo-pirrolidinil]butanamida	2,4S	MISTO	2.4.2.	110,9			
266	(2S)-2-[4-(5-amino-2,4-dibromofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4,8	PURO			418/420/ 422		
267	(2S)-2-[4-(bromoetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida	A - 2S,4,8	PURO	6.4.1.	103,9			
268	Acido (2S)-2-[4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidin-1-il]butanóico	B - 2S,4,8	PURO		87,4			
269	(2S)-2-(4-etil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,4,8	PURO	6.4.1.	146,6			
270	(2S)-2-(3,3-dietil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	2S	PURO			227		
271	2-(3-benzil-3-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2,3,8	MISTO		118			
272	2-(3-benzil-3-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	B - 2,3,8	MISTO			275		
273	(2S)-2-(3-benzil-3-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)butanamida	A - 2S,3,8	PURO		56,8			
274	2-[4-(5-metil-2-tienil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida							
275	2-[4-(5-acetil-2-tienil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida							
276	2-[4-(5-ciano-2-tienil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida							
277	2-[4-(3-bromo-2-tienil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida							
278	2-[4-(4-metil-2-tienil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida							

279	(2S)-2-[2-oxo-4-(3,3,3-trifluoro-1-propinyl)-1-pirrolidinyl]butanamida						
280	(2S)-2-[2-oxo-4-(1-propinyl)-1-pirrolidinyl]butanamida						
281	(2S)-2-[4-(cyclopropylethynyl)-2-oxo-1-pirrolidinyl]butanamida						
282	(2S)-2-[4-(3-metil-1-butinyl)-2-oxo-1-pirrolidinyl]butanamida						
283	(2S)-2-[4-(1-butinyl)-2-oxo-1-pirrolidinyl]butanamida						
284	3-metil-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-3-sulfanilbutanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		259	
285	5-[farnilo(imino)metilamino]-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-pentanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		284	
286	5-amino-5-oxo-4-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)pentanoato de 4-(dimetilamino)benzila	4,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		257	
287	3-(1-benzil-1H-imidazol-4-il)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		355	
288	3-(1H-imidazol-4-il)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		265	
289	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-3-(3-piridinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		276	
290	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-3-(3-tienil)-propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		281	
291	3-(benzilóxi)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		319	
292	3-(benzilóxi)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		305	
293	4-hidróxi-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		229	
294	3-hidróxi-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		215	
295	3-(etilsulfanil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		259	
296	3-(benzilsulfanil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		321	
297	3-[(4-metoxibenzil)sulfanil]-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		351	
298	3-(terc-butildissulfanil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		319	
299	3-(terc-butilsulfanil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		287	
300	4-(metilsulfanil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida	2,4,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		275	
301	4-(metilsulfonil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		291	
302	3-[(acetilamino)metilsulfanil]-2-(2-oxo-4-propil-pirrolidinil)-propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		302	
303	3-ciclo-hexil-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		281	
304	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)pentanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		227	
305	2-ciclo-hexil-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)acetamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		267	
306	3-ciclopropil-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		239	
307	4-metil-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-4-pentanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		239	
308	5-metil-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)hexanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		255	
309	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)hexanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		241	
310	3-(4-azidoetil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		316	
311	3-(4-(alilóxi)etil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		331	
312	3-(4-nitroetil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		320	
313	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-4-fenilbutanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		289	
314	3-(4-benzoilfenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		379	
315	3-(4-hidroxiifenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		291	

316	3-(4-metoxifenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		305	
317	3-[1,1-bifenil]-4-il-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		351	
318	3-(1-naftil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		325	
319	3-(4-metilfenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		289	
320	3-(4-fluorofenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		293	
321	3-(3-fluorofenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		293	
322	3-(2-fluorofenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		293	
323	3-(3,4-difluorofenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		311	
324	3-(4-bromofenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		354	
325	3-(4-iodofenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		401	
326	3-(4-clorofenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		309	
327	3-(2-clorofenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		309	
328	3-(3-clorofenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		309	
329	3-(4-aminofenil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida -	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		290	
330	4-amino-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		228	
331	6-([5-(dimetilamino)-1-naftil]sulfonil)amino)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)hexanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		489	
332	5-[(aminocarbonil)amino]-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)pentanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		285	
333	6-[(aminocarbonil)amino]-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)hexanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		299	
334	2,5-bis(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)pentanamida	2,4,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		352	
335	2,4-bis(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida	2,4,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		338	
336	N-[5-amino-5-oxo-4-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)penil]-2-pirazino-carboxamida	4,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.		348	

337	6-[(6-{[5-(2-oxoexaidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoil]amino}-hexanoil)amino]-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)hexanamida	3a,4,6a,2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	595	
338	5-amino-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)pentanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	242	
339	3-amino-3-oxo-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propilcarbarnato de benzila	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	348	
340	5-amino-5-oxo-4-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)pentilcarbarnato de alila	4,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	326	
341	5-{[imino(2-óxido-2-oxoimidrazino)metil]amino}-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)etanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	329	
342	6-amino-6-oxo-5-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)hexilcarbarnato	5,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	424	
343	6-(acetilamino)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)hexanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	298	
344	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-6-[(trifluoroacetil)amino]hexanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	352	
345	6-[(5-(2-oxoexaidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoil]amino]-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)hexanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	482	
346	ácido 4-amino-4-oxo-3-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanóico	3,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	243	
347	4-amino-4-oxo-3-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanoato de ciclo-hexila	3,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	325	
348	5-amino-5-oxo-4-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)pentanoato de ciclo-hexila	4,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	339	
349	5-amino-5-oxo-4-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)pentanoato de alila	4,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	297	
350	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-3-(1,3-tiazol-4-il)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	282	
351	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-4-pentanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	225	
352	3-(1H-indol-3-il)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	314	
353	(3R)-3-hidróxi-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida	3R,2,4	MISTO	1.3.1.-depois 1.3.2.	229	
354	4-(metilsulfanil)-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)butanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	259	
355	2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)-3-fenilpropanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	275	
356	3-[4-(benzilóxi)fenil]-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)propanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	381	
357	6-amino-2-(2-oxo-4-propil-1-pirrolidinil)hexanamida	2,4	MISTO	1.3.1. depois 1.3.2.	256	
358	(2S)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-2-oxo-1-pirrolidil]butanamida					
359	(2S)-2-[4-(2-cloro-2,2-difluoroetil)-2-oxo-1-pirrolidil]butanamida					
360	(2S)-2-[4-(2-bromo-2,2-difluoroetil)-2-oxo-1-pirrolidil]butanamida					

¹ H RMN	Descrição de ¹ H RMN	Solvente
Número		
[1]	0,80 (t, 3H); 1,40 - 1,60 (m, 1H); 1,75 - 1,95 (m, 1H); 2,10 (dd, 1H); 2,45 (dd, 1H, parcialmente sobreposto com solvente); 2,8 (m, 1H); 3,05 (dd, 1 H); 3,60 (m, 3H); 4,45 (dd, 1H); 6,90 (s (amplo), 1H); 7,30 (s (amplo), 1H).	DMSO
[2]	0,80 (t, 3H); 1,45 - 1,70 (m, 1H); 1,75 - 1,95 (m, 1H); 2,50 (m, 2H, parcialmente sobreposto com solvente); 3,40 (m, 1H); 3,50 - 3,70 (m, 5H, parcialmente sobreposto com solvente); 4,45 (dd, 1H); 6,90 (s (amplo), 1H); 7,30 (s (amplo), 1H).	DMSO
[3]	0,80 (t, 3H); 1,40 - 190 (m, 6H); 2,10 (dd, 1H); 2,30 - 2,60 (m, 6H); 3,05 (dd, 1H); 3,60 (dd, 1H); 4,30 (dd, 1H); 6,90 (amplo), 1H); 7,30 (s (amplo), 1H)	DMSO
[4]	0,80 (t, 3H); 1,20 (d, 6H); 1,40 - 1,60 (m, 1H); 1,70 - 1,85 (m, 1H); 2,45 (dd, 1H); 2,35 - 2,55 (m, 1H, sobreposto com solvente); 2,55 (m, 2H); 2,90 (s, 1H); 3,00 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 4,30 (dd, 1H); 6,90 (s (amplo), 1H); 7,30 (s (amplo), 1H).	DMSO
[5]	0,80 (t, 3H); 1,20 (d, 6H); 1,40 - 1,65 (m, 1H); 1,75 - 1,90 (m, 1H); 2,15 (dd, 1H); 2,35 - 2,55 (m, 1H); 2,55 (d, 2H); 2,95 (s, 1H); 3,30 (m, 1H, sobreposto com solvente); 3,45 (m, 1H); 4,45 (dd, 1H); 6,90 (s (amplo), 1H); 7,30 (s (amplo), 1H).	DMSO
[6]	0,80 (t, 3H); 1,40 - 1,65 (m, 1H); 1,75 - 1,95 (m, 1H); 2,10 (dd, 1H); 2,45 (dd, 1H, parcialmente sobreposto com solvente); 2,75 (m, 1H); 3,20 - 3,50 (m, 5H, parcialmente sobreposto com solvente); 4,30 (d, 2H); 4,45 (dd, 1H); 6,90 (s (amplo), 1H); 7,35 (s (amplo), 1H).	DMSO
[7]	0,80 (t, 3H); 1,40 - 1,60 (m, 1H); 1,70 - 1,90 (m, 1H); 2,20 (dd, 1H); 2,45 (dd, 1H); 2,60 (m, 1H); 3,25 (m, 1H, sobreposto com solvente); 3,45 (dd, 1H); 3,60 (d, 2H); 4,30 (dd, 1H); 6,90 (s (amplo), 1H); 7,30 (s (amplo), 1H); 7,60 - 8,00 (m, 5H).	DMSO
[8]	0,85 (t, 3H); 1,55 - 1,70 (m, 1H); 1,80 - 1,95 (m, 1H); 2,65 (dd, 1H); 2,85 (dd, 1H); 3,45 (dd, 1H); 3,80 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 4,50 (dd, 1H); 6,80 (s (amplo), 1H); 7,40 (s (amplo), 1H); 9,20 (s, 1H).	DMSO
[9]	0,65 (t, 3H); 1,40 - 1,60 (m, 1H); 1,75 - 1,90 (m, 1H); 2,15 (dd, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,45 (dd, 1H); 2,80 - 2,95 (m, 1H); 3,25 - 3,40 (m, 2H); 4,30 - 4,45 (m, 3H); 7,10 (s (amplo), 1H); 7,40 (s (amplo), 1H); 7,50 (s, 1H)	DMSO
[10]	0,70 - 0,90 (m, 3H); 1,40 - 1,70 (m, 1H); 1,80 - 1,90 (m, 1H); 2,50 - 2,90 (m, 4H, parcialmente sobreposto com solvente); 3,50 (dd, 1H de um dos diastereoisômeros); 3,70 (dd, 1H de dois diastereoisômeros); 3,80 (dd-t, 1H de um dos diastereoisômeros); 4,30 - 4,50 (m, 2H); 6,90 (s (amplo), 1H); 7,30 (s (amplo), 1H); 7,60 (dd, 1H); 8,45 (d, 1H); 8,80 (d, 1H); 9,20 (s (amplo), 1H).	DMSO
[11]	0,75 (t, 3H); 1,55 - 1,70 (m, 1H); 1,80 - 1,95 (m, 1H); 2,50 (dd, 1H, sobreposto com solvente); 2,70 (dd, 1H); 3,30 (m, 1H, sobreposto com solvente); 3,70 (m, 1H); 3,90 (dd, 1H); 4,50 (dd, 1H); 6,90 (s (amplo), 1H); 7,10 (d, 1H); 7,20 - 7,40 (m, 2H); 7,50 (d, 1H).	DMSO
[12]	0,80 (t, 3H); 1,50 - 1,75 (m, 1H); 1,80 - 1,95 (m, 1H); 2,45 (dd, 1H, sobreposto com solvente); 2,75 (dd, 1H); 3,40 - 3,80 (m, 3H); 4,45 (dd, 1H); 6,90 (s (amplo), 1H); 7,20 - 7,25 (m, 5H).	DMSO
[13]	0,80 (t, 3H); 1,50 - 1,75 (m, 1H); 1,80 - 1,90 (m, 1H); 2,45 (dd, 1H, sobreposto com solvente); 2,75 (dd, 1H); 3,15 (dd, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,95 (dd, 1H); 4,45 (dd, 1H); 6,90 (s (amplo), 1H); 7,10 - 7,25 (m, 3H); 7,30 - 7,50 (m, 2H).	DMSO
[14]	0,80 (t, 3H); 1,55 - 1,70 (m, 1H); 1,80 - 1,95 (m, 1H); 2,55 (dd, 1H, sobreposto com solvente); 2,75 (dd, 1H); 3,30 (m, 1H, sobreposto com solvente); 3,70 (dd, 1H); 4,50 (dd, 1H); 6,95 (s (amplo), 1H); 7,30 - 7,70 (m, 10H).	DMSO
[15]	0,85 (t, 3H); 1,60 - 1,75 (m, 1H); 1,75 - 1,95 (m, 1H); 2,55 (m, 1H, sobreposto com solvente); 2,75 (dd, 1H); 3,30 (m, 1H, sobreposto com solvente); 3,50 - 3,85 (m, 2H); 4,40 (dd, 1H); 6,95 (s (amplo), 1H); 7,30 - 7,80 (m, 10H).	DMSO
[16]	0,90 (t, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,60 - 1,80 (m, 1H); 1,80 - 2,10 (m, 1H); 2,40 (dd, 1H); 2,50 - 2,60 (m, 3H, sobreposto com solvente); 3,20 (m, 1H); 3,50 - 3,70 (m, 3H); 4,45 (dd, 1H); 5,45 (s, (amplo), 1H); 6,30 (s, (amplo), 1H);	CDCl ₃
[17]	1,05 (t, 3H); 1,60 - 1,75 (m, 1H); 1,90 - 2,20 (m, 1H); 2,70 (dd, 1H); 3,80 (m, 2H); 4,45 - 4,50 (m, 2H); 5,30 (s (amplo), 1H); 6,30 (s (amplo), 1H); 7,70 (s, 1H).	CDCl ₃
[18]	0,80 (t, 3H); 1,50 - 1,65 (m, 1H); 1,75 - 1,90 (m, 1H); 2,25 (dd, 1H); 2,55 (s, 3H); 2,75 (m, 1H); 2,90 (m, 2H); 3,20 (d, 2H); 3,3 (m, 3H, 1H); 7,70 (s, 1H).	DMSO

	sobreposto com solvente): 3,5 (dd, 1H); 4,05 (dd, 1H de 1 dos diastereômeros); 4,35 (dd, 1H); 6,95 (s (amplo), 1H); 7,35 (s (amplo), 1H).	
[19]	0,80 (t, 3H); 0,90 (t, 3H); 1,30 - 1,70 (m, 3H); 1,70 - 2,00 (m, 2H); 2,10 - 2,40 (m, 2H); 2,90 (dd, 1H); 3,60 (dd, 1H); 4,30 (dd, 1H); 6,90 (s (amplo), 1H); 7,30 (s (amplo), 1 H).	DMSO
[20]	0,80 (t, 3H); 0,85 (t, 3H); 1,30 - 1,70 (m, 3H); 1,70 - 1,90 (m, 1H); 2,00 (dd, 1H); 2,20 (m, 1H); 2,45 (dd, 1H); 3,15 (dd, 1H); 3,45 (dd, 1H); 4,30 (dd, 1H); 6,90 (s (amplo) 1H); 7,30 (s, (amplo), 1H).	DMSO
[21]	0,80 (t, 3H); 1,45 - 1,55 (m, 1H); 1,60 - 1,95 (m, 1H); 2,1 (dd, 1H); 2,45 (dd, 1H); 2,55 (d, 3H); 2,55 (m, 1H); 3,0 (dd, 1H); 3,4 (dd, 2H); 3,6 (dd, 1H); 4,30 (dd, 1H); 7,8 (s (amplo), 1H).	DMSO
[22]	0,00 - 0,005 (m, 2H, sobreposto com TMS); 0,40 - 0,55 (m, 2H); 0,55 - 0,70 (m, 1H); 0,85 - 1,00 (t, 3H); 1,25 - 1,55 (m, 2H); 1,60 - 1,85 (m, 1H); 1,85 - 2,05 (m, 1H); 2,05 - 2,30 (m, 1H); 2,35 - 2,70 (m, 2H); 3,10 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 4,45 (dd, 1H); 5,45 (s (amplo), 1H); 6,20 (s (amplo), 1H).	DMSO
[23]	0,95 (t, 3H); 1,60 - 1,80 (m, 1H); 1,90 - 2,10 (m, 1H); 2,60 - 2,70 (m, 2H); 3,45 (dd, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,80 (dd, 1H); 4,50 (dd, 1H); 5,40 (s (amplo), 1H); 6,00 - 6,20 (m, 2H); 6,30 (d, 1H); 7,45 (d, 1H).	DMSO
[24]	0,95 (t, 3H); 1,60 - 1,70 (m, 1H); 2,00 - 2,10 (m, 1H); 2,60 (dd, 1H); 2,85 (dd, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,40 - 3,80 (m, 3H); 4,50 (dd, 1H); 5,40 (s (amplo), 1H); 6,10 (s (amplo), 1H); 6,15 (d, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,40 (d, 1H).	DMSO
[25]	0,80 (t, 3H); 1,60 - 1,70 (m, 1H); 1,90 - 2,10 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,60 (dd, 1H); 2,80 (dd, 1H); 3,30 - 3,60 (m, 2H); 3,75 (dd, 1H); 3,95 (dd, 1H); 4,50 (dd, 1H); 5,50 (s (amplo), 1 H); 6,30 (s (amplo), 1 H); 6,90 - 7,10 (m, 3H); 7,20 (dd, 1H).	CDCl ₃

[26]	0,90 (t, 3H); 1,60 - 1,70 (m, 1H); 1,85 - 2,10 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,55 (dd, 1H); 2,85 (dd, 1H); 3,30 - 3,60 (m, 2H); 3,75 (dd, 1H); 3,80 (dd, 1H); 4,50 (dd, 1H); 5,50 (s (amplo), 1H); 6,30 (s (amplo), 1H); 6,90 - 7,10 (m, 3H); 7,20 (dd, 1H).	CDCl ₃
[27]	0,70 - 0,90 (m, 3H); 1,50 - 1,75 (m, 1H); 1,80 - 1,95 (m, 1H); 2,50 - 2,90 (m, 2H); 3,20 - 3,40 (m, 1H, sobreposto com solvente); 3,50 - 3,80 (m, 3H); 3,95 (dd, 1H para um dos diastereoisômeros); 4,45 (dd, 1H); 6,90 (s (amplo); 7,30 (s (amplo) 1H); 8,70 (d, 2H); 9,15 (d, 1H).	DMSO
[28]	0,95 (t, 3H); 1,60 - 1,70 (m, 1H); 1,85 - 2,10 (m, 1H); 2,80 (dd, 1H); 3,05 (dd, 1H); 3,55 (dd, 1H); 4,00 (dd, 1H); 4,55 (dd, 1H); 4,8 (m, 1H); 5,60 (s (amplo), 1H); 6,25 (d, 2H); 6,30 (s (amplo), 1H); 6,75 (d, 2H).	CDCl ₃
[29]	0,75 (t, 3H); 1,45 - 1,60 (m, 1H); 1,75 - 1,90 (m, 1H); 2,05 (dd, 1H); 2,40 (dd, 1H); 2,60 (m, 1H); 3,05 (dd, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,30 (m, 2H, parcialmente sobreposto com solvente); 3,55 (dd, 1H); 4,30 (dd, 1H); 7,05 (s (amplo), 1H); 7,40 (s (amplo), 1H)	DMSO
[30]	0,80 (t, 3H); 1,41 - 1,63 (m, 1H); 1,71 - 1,85 (m, 1H); 2,12 (dd, 1H); 2,43 (dd, 1H); 2,82 (m, 1H); 3,2 - 3,4 (m, 2H); 4,23 (d, 2H); 4,31 (dd, 1H); 6,97 (s (amplo), 1H); 7,31 (s (amplo), 1H); 7,94 (s, 1H); 8,5 (s, 1H).	DMSO
[31]	0,84 (t, 3H); 1,60 - 1,72 (m, 1H); 1,86 - 1,98 (m, 1H); 2,78 (dd, 1H); 3,0 (dd, 1H); 3,42 (dd, 1H); 3,98 (dd, 1H); 4,53 (dd, 1H); 5,08 (m, 1H); 5,58 (s (amplo), 1H); 6,21 (s, 2H); 6,25 (s (amplo), 1H); 6,73 (s, 1H).	CDCl ₃
[32]	0,83 (t, 3H); 1,52 - 1,70 (m, 1H); 1,70 - 1,84 (m, 1H); 2,5 (m, sobreposto com DMSO); 2,72 (dd, 1H); 3,64 (m, 2H); 3,84 (m, 1H); 4,39 (dd, 1H); 7,05 (s (amplo), 1H); 7,42 (m, 2H).	DMSO
[33]	0,81 (t, 3H); 1,48 - 1,51 (m, 1H); 1,80 - 1,94 (m, 1H); 2,5 (m, sobreposto com DMSO); 2,72 (dd, 1H); 3,78 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 7,05 (s (amplo), 1H); 7,42 (m, 2H).	DMSO
[34]	1,02 (t, 3H); 1,63 - 1,82 (m, 1H); 1,91 - 2,08 (m, 1H); 2,86 (dd, 1H); 3,22 (dd, 1H); 3,83 (dd, 1H); 3,98 (dd, 1H); 4,44 (dd, 1H); 5,3 - 5,5 (m, 2H); 6,13 (s (amplo), 1H); 6,21 (s, 2H).	CDCl ₃

Intermediários da fórmula AA-II

Número do Composto	Nome químico IUPAC	Dados de configuração		LC/MS	GC/MS
				MH+	M+.
AA1	Cloridreto de etil 3-({[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino} metil)hexanoato	A - 3 β ,1S	PURO	259	
AA2	Cloridreto de etil 3-({[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino} metil)hexanoato	B - 3 β ,1S	PURO	259	
AA3	Cloridreto de 2-(1-adamantil)etil-3-({[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino} metil)-hexanoato	3,1S	RAC	393	
AA4	Cloridreto de butil 3-({[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino} metil)hexanoato	3,1S	RAC		286
AA5	Cloridreto de isopropil 3-({[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]amino} -metil)-hexanoato	3,1S	RAC	273	

EXEMPLO 8: Ensaio de ligação de LBS

[LBS significa Sítio de Ligação de Levetiracetam conforme M. Noyer et al., Eur. J. Pharmacol., 286 (1995) 137 a 146].

5 A constante de inibição (K_i) de um composto é determinada em experimentos de ligação competitiva medindo-se a ligação de uma concentração única de um ligando radioativo em equilíbrio com várias concentrações da substância de teste não rotulada. A concentração da substância de teste que inibe 50% da ligação específica do rádio ligando é chamada de IC_{50} . O equilíbrio da constante de dissociação K_i é proporcional
10 ao IC_{50} e é calculada usando-se a equação de Cheng e Prusoff (Cheng Y. et al., Biochem. Pharmacol. 1972, 22, 3099 a 3108).

A faixa de concentração usualmente abrange 6 unidades log com etapas variáveis (0,3 a 0,5 log). Os ensaios são realizados em mono ou duplicata, cada determinação de K_i é realizada em duas amostras diferentes
15 da substância de teste.

O córtex cerebral de ratos Sprague-Dawley, machos, de 200 a 250 g são homogeneizados usando-se um homogeneizador de Potter S (10 batidas a 1.00 rpm; Braun, Alemanha) em 20 mmoles/litro de Tris-HCl (pH 7,4), 250 mmoles/litro de sacarose (tampão A); todas as operações são
20 realizadas a 4°C. O homogenado é centrifugado a 30.000g durante 15 minutos. A pelota de membrana bruta obtida é recolocada em suspensão em 50 mmoles/litro de Tris-HCl (pH 7,4), (tampão D) e incubada 15 minutos a 37°C, centrifugada a 30.000xg durante 15 minutos e lavada duas vezes com o mesmo tampão. A pelota final é recolocada em suspensão no tampão A a uma
25 concentração de proteína que varia de 15 a 25 mg/ml e armazenada em nitrogênio líquido.

As membranas (150 a 200 µg de proteína/ensaio) são incubadas a 4°C durante 120 minutos em 0,5 ml de um tampão Tris-HCl a 50 mmoles/litro (pH 7,4) contendo $MgCl_2$ a 2 mmoles/litro, 1 a 2×10^{-9} mol/litro

de [^3H]-2-[4-(3-azidofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida e concentrações crescentes da substância de teste. A ligação não específica (NSB) é definida como a ligação residual observada na presença de uma concentração da substância de referência (por exemplo, levetiracetam a 10^{-3} mol/litro) que se
 5 liga essencialmente aos receptores. Os radioligandos ligados à membrana e livres são separados pela filtração rápida através de filtros de fibra de vidro (equivalente ao Whatman GF/C ou GF/B; VEL, Bélgica) pré embebidos em polietilenoimina a 0,1% e levetiracetam a 10^{-3} mol/litro para reduzir a ligação não específica. As amostras e os filtros são enxaguados por pelo menos 6 ml
 10 de tampão de Tris-HCl a 50 mmoles/litro. O procedimento de filtração total não excede 10 segundos por amostra. A radioatividade aprisionada nos filtros é contada pela cintilação líquida em um contador β (Tri-Carb 1900 ou TopCount 9206, Camberra Packard, Bélgica, ou qualquer outro contador equivalente). A análise de dados é realizada por um método de ajuste de
 15 curva não linear computadorizado usando um conjunto de equações que descrevem diversos modelos de ligação assumindo populações de receptores não interativos independentes que obedecem à lei de massa.

Os compostos de acordo com a invenção apresentaram valores de pK_i de 6,0 e maior. A afinidade particular é apresentada pelos compostos
 20 n^{os} : 8, 9, 10, 22, 23, 27, 30, 31, 32, 33, 38, 40, 41, 43, 46, 47, 49, 64, 71, 72, 73, 75, 81, 83, 86, 87, 88, 92, 93, 95, 96, 98, 100, 103, 105, 110, 119, 127, 142, 146, 149, 151, 152, 156, 157, 158, 159, 162, 163, 164, 165, 166, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 176, 180, 181, 185, 187, 188, 195, 196, 197, 198, 200, 201, 204, 205, 207, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 219, 221, 222, 223,
 25 224, 225, 226, 228, 229, 234, 250, 251, 252, 264, 265, 267, 304, 306, 350 e 351.

EXEMPLO 9: Modelo Animal de Camundongos Suscetíveis ao Som

O objetivo deste teste é avaliara a potência anticonvulsiva de um composto em camundongos suscetíveis ao som, um modelo de animal

genético com ataques de reflexo. Neste modelo de epilepsia generalizada primária, os ataques são evocados sem estímulo elétrico ou químico e os tipos de ataques são, pelo menos em parte, similares na sua fenomenologia clínica aos ataques que ocorrem no homem (Löscher W. & Schmidt D., *Epilepsy Res.* (1998), 2, 145 a 181; Buchhalter J.R., *Epilepsia* (1993), 34, S31 a S41).

Camundongos geneticamente sensíveis ao som, machos e fêmeas (14 a 28 g, N = 10), derivados de uma cepa DBA originalmente selecionada pelo Dr. Lehmann do Laboratory of Acoustic Physiology (Paris) e reproduzidos na unidade de cultivo agrícola da UCB Pharma Sector desde 1978, são usados. O planejamento experimental consistiu de diversos grupos, um grupo recebendo o controle de veículo e os outros grupos doses diferentes de compostos de teste. Os compostos são intraperitonealmente administrados 60 minutos antes da indução de ataques audiogênicos. A faixa das doses administradas tiveram uma progressão logarítmica, no geral, entre $1,0 \times 10^{-5}$ mol/kg e $1,0 \times 10^{-3}$ mol/kg, mas doses mais baixas ou mais altas são testadas se necessário.

Para o teste, os animais são colocados em gaiolas pequenas, um camundongo por gaiola, em uma câmara atenuada ao som. Depois de um período de orientação de 30 segundos, o estímulo acústico (90 dB, 10 a 20 kHz) é liberado durante 30 segundos por intermédio de alto-falantes posicionados acima de cada gaiola. Durante este intervalo, os camundongos são observados e a presença das 3 fases da atividade de ataque, a saber correria desenfreada, convulsões clônicas e tônicas, é registrada. A proporção de camundongos protegidos contra a correria desenfreada, convulsões clônicas e tônicas, respectivamente, é calculada.

Para os compostos ativos, um valor ED50, isto é, a dose que produz 50% de proteção em relação ao grupo de controle, junto com 95% de limites de confiabilidade, foi calculado usando uma Análise de Probit (Software SAS/STAT®, versão 6.09, procedimento PROBIT) das proporções

de camundongos protegidos para cada uma das 3 fases da atividade de ataque.

Os compostos de acordo com a invenção apresentaram valores de ED50 de $1,0E-04$ ou mais baixos. A atividade particularmente promissora foi apresentada pelos compostos n^{os}.: 8, 9, 10, 22, 23, 27, 30, 31, 32, 33, 38, 40, 41, 46, 47, 64, 71, 72, 81, 86, 87, 88, 92, 93, 95, 96, 100, 105, 110, 146, 151, 152, 156, 158, 159, 162, 163, 164, 165, 166, 180, 181, 187, 188, 195, 196, 197, 198, 200, 201, 204, 205, 207, 209, 211, 212, 213, 214, 215, 219, 221, 222, 223, 224, 226, 228, 229, 234, 250, 251, 252, 264, 265, 267 AA 1, AA 2, AA 3, AA 4 e AA 5.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado de (4R) e (4S) diastereoisômeros de (2S)-2-[2-oxo-4-propil-pirrolidinil] butanamida ou um sal deste farmacêuticamente aceitável.

5 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propilpirrolidinil] butanamida.

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2 em combinação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

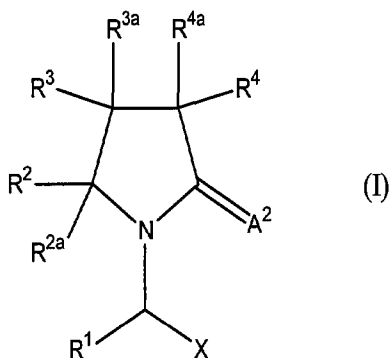
10 4. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento da epilepsia, dor neuropática, enxaqueca, tremor essencial, distúrbios de ataque e convulsões.

15 5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a condição a ser tratada é epilepsia.

RESUMO

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DE UM COMPOSTO".

A invenção diz respeito a derivados de 2-oxo-1-pirrolidina da
5 fórmula (I)



em que os substituintes são como definidos no relatório descritivo, bem como ao seu uso como produtos farmacêuticos. Os compostos da invenção são particularmente adaptados para tratar distúrbios neurológicos tais como a epilepsia.