

(11) Número de Publicação: **PT 1542970 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 207/26 (2007.10) **C07D 401/04** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.09.18	(73) Titular(es): F. HOFFMANN - LA ROCHE AG GRENZACHERSTRASSE 124 4070 BASEL CH
(30) Prioridade(s): 2002.09.20 EP 02021319	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.06.22	(72) Inventor(es): SYNESE JOLIDON CH RENE WYLER CH WOLFGANG WOSTL DE BEAT WIRZ CH ROSA MARIA RODRIGUEZ-SARMIENTO CH
(45) Data e BPI da concessão: 2010.06.30 137/2010	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIRROLIDONA COMO INIBIDORES DE MAOB**

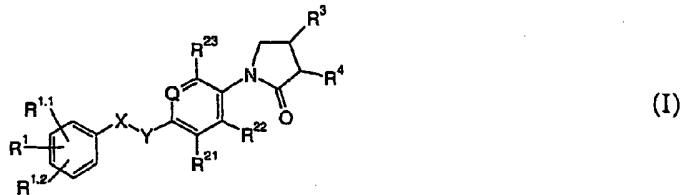
(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE PIRROLIDONA COMO INIBIDORES DE MAOB"

A invenção diz respeito a derivados 4-pirrolidino, racêmicos ou enantiomericamente puros, a processos para a sua preparação, que incluam os derivados referidos, e à sua utilização na prevenção e no tratamento de doenças.

Mais especificamente, a invenção presente diz respeito a compostos com a fórmula I



na qual

Q seja =N- ou =C(R²⁴)-;

X-Y seja -CH₂-CH₂-, -CH=CH- ou -CH₂-O-;

R¹, R^{1.1} e R^{1.2} sejam seleccionados independentemente uns dos outros de entre os elementos do conjunto constituído por

hidrogénio, halogéneo, halogenoalquilo (C₁-C₆),
ciano, alcoxilo (C₁-C₆) ou halogenoalcoxilo (C₁-
C₆);

R²¹, R²² e R²³ sejam seleccionados
independentemente uns dos outros de entre os
elementos do conjunto constituído por hidrogénio
e halogéneo;

R²⁴ seja hidrogénio, halogéneo ou metilo;

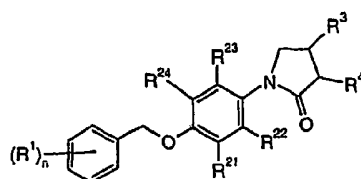
R³ seja -NHR⁶;

R⁴ seja hidrogénio; e

R⁶ seja -C(O)H, -C(O)-alquilo (C₁-C₃), C(O)-
halogenoalquilo (C₁-C₃), -C(O)O-alquilo (C₁-C₃),
-C(O)NH₂ ou -SO₂-alquilo (C₁-C₃);

bem como os seus isómeros individuais, e as
misturas racémicas ou não racémicas destes.

Ainda mais especificamente, a invenção diz
respeito a compostos com a fórmula I*



(I*)

na qual

R^1 seja halogéneo, halogenoalquilo (C_1-C_6), ciano, alcoxilo (C_1-C_6) ou halogenoalcoxilo (C_1-C_6);

R^{21} , R^{22} , R^{23} e R^{24} sejam seleccionados uns independentemente dos outros de entre os elementos do conjunto constituído por hidrogénio e halogéneo;

R^3 seja $-NHR^6$;

R^4 seja hidrogénio;

R^6 seja $-CO$ -alquilo (C_1-C_3) ou $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_3);
e

n seja 0, 1, 2 ou 3;

bem como os seus isómeros individuais, e as misturas racémicas ou não racémicas destes.

Verificou-se que os compostos com a fórmula geral I e a I*, bem como os seus isómeros individuais, e as misturas racémicas e não racémicas deles (doravante: Compostos Activos) são inibidores selectivos da monoamina oxidase B.

A monoamina oxidase (MAO, EC 1.4.3.4) é um enzima contendo uma flavina que é responsável pela desaminação oxidativa dos neurotransmissores monoamínicos endógenos, tais como a dopamina, a serotonina, a adrenalina, ou a noradrenalina, e de amins vestigiais, por exemplo feniletil-amina, bem como de diversas amins xenobióticas. O enzima existe em duas formas, MAO-A e MAO-B, codificadas por genes diferentes [Bach *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **85**: 4934-4938 (1988)] e diferindo na sua distribuição pelos tecidos, na sua estrutura e na sua especificidade para substratos. A MAO-A tem uma maior afinidade para a serotonina, a octopamina, a adrenalina, e a noradrenalina; enquanto os substratos naturais para a MAO-B são a feniletilamina e a tiramina. Crê-se que a dopamina seja oxidada por ambas as isoformas. A MAO-B está largamente distribuída em diversos órgãos incluindo o cérebro [Cesura e Pletscher, Prog. Drug Research **38**: 171-297 (1992)]. A actividade da MAO-B no cérebro parece aumentar com a idade. Este aumento tem sido atribuído à gliose associada com a idade [Fowler *et al.*, J. Neural. Transm. **49**: 1-20 (1980)]. Para além disto, a actividade de MAO-B é significativamente superior nos cérebros de pacientes com doença de Alzheimer [Dostert *et al.*, Bio-chem. Pharmacol. **38**: 555-561 (1989)], e verificou-se que se encontra fortemente expressa nos astrócitos em torno das placas senis [Saura *et al.*, Neuroscience **70**: 755-774 (1994)]. Neste contexto, uma vez que a desaminação oxidativa das monoaminas primárias pela MAO origina NH₃, aldeídos e H₂O₂, agentes cuja toxicidade é potencial ou foi estabelecida, sugere-se que existe uma

razão de ser para se utilizarem inibidores selectivos da MAO-B para o tratamento da demência e da doença de Parkinson. A inibição da MAO-B provoca uma diminuição da inactivação enzimática da dopamina e portanto um prolongamento da disponibilidade do neurotransmissor nos neurónios dopaminérgicos. Os processos de degenerescência associados com a idade e as doenças de Alzheimer e de Parkinson' também podem ser atribuídos ao stress oxidativo devido a um aumento da actividade da MAO e ao conseqüente aumento de formação de H_2O_2 pela MAO-B. Portanto os inibidores de MAO-B podem actuar tanto por diminuir a formação de radicais de oxigénio como por aumentarem os teores em monoaminas no sangue.

Dado que a MAO-B está implicada nas patologias neurológicas mencionadas acima, existe um grande interesse em que se obtenham inibidores potentes e selectivos que venham a permitir controlar esta actividade enzimática. A farmacologia de alguns inibidores de MAO-B já é conhecida, por exemplo tal como foi descrito por Bentué-Ferrer *et al.* [CNS Drugs **6**: 217-236 (1996)]. Embora a principal limitação da actividade irreversível e não selectiva dos inibidores de MAO seja a necessidade de se seguirem precauções com a dieta devido ao risco de se induzir uma crise de hipertensão quando se ingere tiramina na dieta, bem como o seu potencial para interactuar com outros medicamentos [Gardner *et al.*, J. Clin. Psychiatry **57**: 99-104 (1996)], estes acontecimentos adversos são menos preocupantes no que toca aos inibidores reversíveis e selectivos da MAO, em

especial da MAO-B. Assim, há necessidade de inibidores de MAO-B com uma selectividade elevada e que não manifestem os efeitos colaterais típicos dos inibidores irreversíveis da MAO que apresentam pequena selectividade para o enzima.

Aplicam-se as seguintes definições dos termos e expressões gerais que se utilizam neste documento, independentemente de os termos em questão aparecerem por si sós ou integrando combinações. Deve notar-se que, tal como se utilizam na especificação e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma" "o" e "a" incluem formas plurais a não ser quando o contexto indique claramente algo em contrário.

O termo "isómeros individuais, as misturas racémicas ou não racémicas destes" refere os isómeros E e Z, as suas misturas, bem como os isómeros configuracionais individuais e as suas misturas.

O termo "alquilo(C₁-C₆)" que se utiliza no pedido presente denota resíduos de hidrocarboneto saturado com cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, e outros semelhantes, preferivelmente com 1 a 3 átomos de carbono. Em resultado, a expressão "alquilo(C₁-C₃)" denota resíduos de hidrocarboneto saturado com 1 a 3 átomos de carbono.

O termo "halogéneo" denota flúor, cloro, bromo e iodo.

"Halogenoalquilo (C₁-C₆)" ou "halogenoalcoxilo (C₁-C₆)" significa respectivamente o resíduo de alquilo inferior ou de alcoxilo inferior, tal como definidos neste documento, substituídos em qualquer posição com um ou mais átomos de halogéneo, tal como se definem neste documento. Incluem-se nos exemplos de resíduos halogenoalquilo, sem que a estes eles se limitem, , 1,2-difluoropropilo, 1,2-dicloropropilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, e 3,3,3-trifluoropropilo, bem como os outros semelhantes. "Halogenoalcoxilo" inclui trifluorometiloxilo.

"Alcoxilo (C₁-C₆)" significa o resíduo -O-R, em que R seja um resíduo alquilo inferior, tal como se define neste documento. Incluem-se nos exemplos de grupo alquilo, sem que a estes eles se limitem, metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, e outros semelhantes.

"Sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico" de um composto significa os sais que sejam aceitáveis de um ponto de vista farmacêutico, que sejam em geral seguros, não tóxicos, e nem sejam indesejáveis quer biologicamente, quer de qualquer outra forma, possuindo além disto a actividade farmacológica pretendida do composto com o qual se aparentam. Estes sais são derivados de um ácido ou de uma base inorgânicos ou orgânicos. Caso seja possível podem

transformar-se os compostos com a fórmula I nos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Deve entender-se que os sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico estão incluídos na invenção presente.

Noutra concretização a invenção proporciona com postos com a fórmula I*, na qual R³ seja -NHR⁶, R⁶ seja -CO-alquilo(C₁-C₆) ou -SO₂-alquilo(C₁-C₆), e R⁴ seja hidrogénio. Um exemplo de um tal composto é a (RS)-N-{1-[4-(3-fluorobenziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida.

Os compostos com a fórmula I* podem ter n substituintes R¹ seleccionados de entre os elementos do conjunto constituído por halogéneo, halogenoalquilo(C₁-C₆), ciano, alcoxilo(C₁-C₆) halogenoalcoxilo(C₁-C₆), em que n denota um inteiro seleccionado de entre 0, 1, 2 e 3. Preferivelmente n é 1 ou 2. Os compostos preferidos com a fórmula I* são aqueles nos quais R¹ seja halogéneo ou halogenoalquilo(C₁-C₆). São especialmente preferidos aqueles compostos com a fórmula I* nos quais R¹ seja flúor, cloro ou trifluorometilo. Num outro aspecto ainda da invenção presente proporcionam-se compostos com a fórmula I* nos quais n seja zero ou 1. Num outro aspecto ainda da invenção presente proporcionam-se compostos com a fórmula I* nos quais n seja 1. Quando os compostos forem substituídos com dois ou com três R¹, os diversos R¹ podem ser iguais ou diferentes.

Numa concretização, a invenção proporciona compostos com a fórmula I nos quais Q seja $=C(R^{24})-$, em que R^{24} seja hidrogénio, halogéneo ou metilo. Noutra concretização, a invenção proporciona compostos com a fórmula I nos quais Q seja $=CH-$, $=CF-$ ou $=C(CH_3)-$. Noutra concretização ainda, a invenção proporciona compostos com a fórmula I nos quais Q seja $=N-$.

Numa concretização a invenção proporciona compostos com a fórmula I na qual $-X-Y-$ seja $-CH_2-O-$. Noutra concretização a invenção proporciona compostos com a fórmula I na qual $-X-Y-$ seja $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$.

Numa concretização a invenção proporciona compostos com a fórmula I na qual R^1 , $R^{1.1}$ e $R^{1.2}$ sejam seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre os elementos de um conjunto constituído por hidrogénio, halogéneo, metilo, halogenometilo, ciano, metoxilo ou halogenometoxilo. Noutra concretização a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual R^1 , $R^{1.1}$ e $R^{1.2}$ sejam halogéneo, por exemplo fluoro, por exemplo 2,4,6-trifluoro, 2,4,5-trifluoro, 2,3,6-trifluoro, 2,3,4-trifluoro ou 3,4,5-trifluoro. Noutra concretização ainda, a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual $R^{1.2}$ seja hidrogénio e R^1 e $R^{1.1}$ sejam seleccionados, independentemente um do outro, de entre os elementos de um conjunto constituído por hidrogénio, halogéneo, alquilo (C_1-C_6), halogenoalquilo (C_1-C_6), ciano, alcoxilo (C_1-C_6) ou halogenoalcoxilo (C_1-C_6). Noutra concretização ainda a

invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual $R^{1.2}$ seja hidrogénio e R^1 e $R^{1.1}$, independentemente um do outro, sejam seleccionados de entre os elementos de um conjunto constituído por halogéneo e alquilo (C_1-C_6). Noutra concretização ainda a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual $R^{1.2}$ seja hidrogénio, $R^{1.1}$ seja halogéneo e R^1 seja halogéneo ou alquilo (C_1-C_6). Noutra concretização ainda a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual $R^{1.1}$ e $R^{1.2}$ sejam hidrogénio e R^1 seja halogéneo, alquilo (C_1-C_6), halogenoalquilo (C_1-C_6), ciano, alcoxilo (C_1-C_6) ou halogenoalcoxilo (C_1-C_6). Noutra concretização ainda a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual $R^{1.1}$ e $R^{1.2}$ sejam hidrogénio e R^1 seja halogéneo, metilo, halogenometilo, ciano, metoxilo ou halogenometoxilo. Noutra concretização ainda, a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual $R^{1.1}$ e $R^{1.2}$ sejam hidrogénio e R^1 seja fluoro, por exemplo 2-fluoro, 3-fluoro ou 4-fluoro, cloro, por exemplo 3-cloro, metilo, por exemplo 4-metilo, halogenometilo, por exemplo 3-trifluorometilo, ciano, metoxilo, por exemplo 2-metoxilo, 3-metoxilo ou 4-metoxilo, ou halogenometoxilo, por exemplo 3-trifluorometoxilo. Noutra concretização a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual R^1 , $R^{1.1}$ e $R^{1.2}$ sejam hidrogénio.

Noutro aspecto, a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual R^{21} , R^{22} e R^{23} sejam hidrogénio.

Noutro aspecto ainda a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual R^{24} seja hidrogénio.

Noutro aspecto ainda a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual R^3 seja $-NHR^6$, em que R^6 seja $-C(O)H$, $-C(O)-CH_3$, $-C(O)-CH_2F$, $-C(O)-CHF_2$, $-C(O)-CF_3$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)-NH_2$ ou $-SO_2-CH_3$.

Num aspecto, a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual os compostos tenham a configuração (S).

Noutro aspecto, a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual Q seja $=C(R^{24})-$, em que R^{24} seja hidrogénio, X-Y seja $-CH_2-O-$; $R^{1.1}$ e $R^{1.2}$ sejam hidrogénio; R^1 seja hidrogénio ou halogéneo; R^{21} , R^{22} e R^{23} sejam hidrogénio; R^3 seja $-NHR^6$; R^4 seja hidrogénio; e R^6 seja $-C(O)H$, $-C(O)-alquilo(C_1-C_3)$, $C(O)-halogenoalquilo(C_1-C_3)$, $-C(O)O-alquilo(C_1-C_3)$, $-C(O)NH_2$ ou $-SO_2-alquilo(C_1-C_3)$.
Num outro aspecto ainda, a invenção presente proporciona compostos com a fórmula I na qual Q seja $=C(R^{24})-$, em que R^{24} seja hidrogénio, X-Y seja $-CH_2-O-$; $R^{1.1}$ e $R^{1.2}$ sejam hidrogénio; R^1 seja hidrogénio ou halogéneo; R^{21} , R^{22} e R^{23} sejam hidrogénio; R^3 seja $-NHR^6$; R^4 seja hidrogénio; e R^6 seja $-C(O)H$, $-C(O)-CH_3$, $-C(O)-CH_2F$, $-C(O)-CHF_2$, $-C(O)-CF_3$, $-C(O)O-CH_3$, $-C(O)-NH_2$ ou $-SO_2-CH_3$.

Incluem-se nos exemplos de compostos com a fórmula I os compostos seleccionados de entre

(RS)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(R)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(RS)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida,

(S)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida,

(R)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida,

éster metílico do ácido (RS)-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-carbâmico,

(RS)-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-ureia,

(RS)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-metanossulfonamida,

(S)-2-fluoro-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-2,2-difluoro-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-2,2,2-trifluoro-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(RS)-N-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(R)-N-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-N-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(RS)-N-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida,

(RS)-N-[1-(4-benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida,

(RS)-N-{1-[4-(2-fluoro-benziloxi-fenil)]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(RS)-(E)-N-(1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-acetamida,

(RS)-N-(1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-acetamida,

(RS)-N-{1-[6-(4-fluoro-benziloxi)-piridin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-N-{1-[4-(3-cloro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-N-{1-[4-(2,6-difluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}acetamida,

(S)-N-{5-oxo-1-[4-(2,4,6-trifluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-3-il}-acetamida,

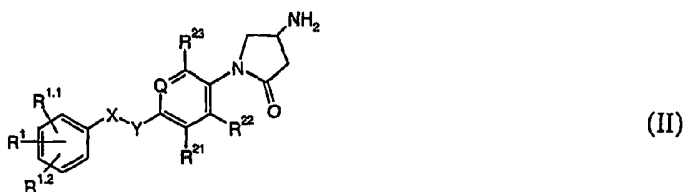
(S)-N-{1-[4-(3-metoxi-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-N-{5-oxo-1-[4-(4-trifluorometil-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-N-{1-[4-(4-metil-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida e

(S)-N-{1-[4-(3-ciano-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida.

Noutra concretização, a invenção presente proporciona um processo para a preparação de compostos com a fórmula I que inclua fazer-se reagir um composto com a fórmula II



com um isocianato ou com um agente doador de acilo com a fórmula Z-C(O)-alquilo(C₁-C₃), Z-C(O)-halogenoalquilo(C₁-C₃), Z-C(O)O-alquilo(C₁-C₃), ou Z-SO₂-alquilo(C₁-C₃), em que Z seja um grupo activante, por exemplo halogéneo ou anidrido.

O Esquema I mostra as principais vias para se obterem os compostos com a fórmula I. Podem fazer-se reagir os intermediários III e IIIa com o ácido itacónico IV sem solvente a uma temperatura na gama de entre 80°C e 200°C.

Podem alquilar-se os compostos com a fórmula Va por uma síntese de éteres de Williamson, utilizando um derivado de benzilo não substituído ou substituído, seleccionado de entre halogenetos, tosilatos,

metanossulfonatos (mesilatos) e trifluorometanossulfonatos (triflatos) de benzilo. As bases utilizadas podem ser, por exemplo alcoolatos ou carbonatos, tais como carbonato de sódio, de potássio ou de céσιο. Os solventes preferidos são os álcoois inferiores, acetonitrilo ou as cetonas inferiores, a uma temperatura na gama de entre 20°C e a temperatura de refluxo.

Outro caminho é o acoplamento de Mitsunobu: faz-se reagir um álcool benzílico opcionalmente substituído com um composto com a fórmula Va num solvente inerte, por exemplo, éter dietílico ou tetrahidrofurano, utilizando azodicarboxilatos de dialquilo na presença de fosfinas, por exemplo, tributilfosfina ou trifenilfosfina. Pode levar-se a cabo a hidrólise de compostos com a fórmula Va por métodos que são conhecidos por si próprios, tais como uma hidrólise sob condições ácidas, por exemplo com ácido clorídrico, ou sob condições básicas, por exemplo com hidróxido de lítio, de sódio ou de potássio, em misturas de álcoois e água a título de solventes.

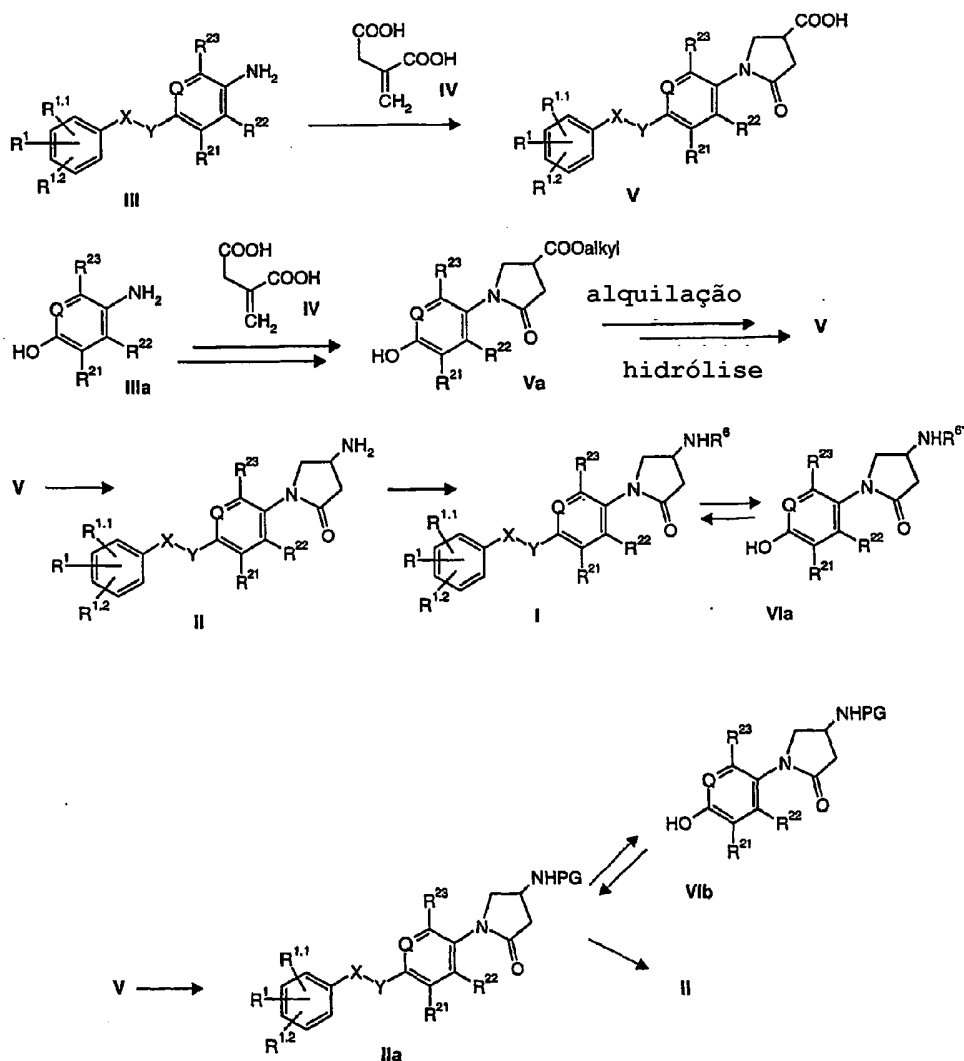
Podem obter-se os compostos com as fórmulas II e IIa partindo dos derivados de ácido com a fórmula V, por migrações nucleófilas de um átomo de carbono para um átomo de azoto, tal como por exemplo por transposições de Hofmann ou de Curtius, passando pela formação do isocianato correspondente. O tratamento subsequente do isocianato com solução aquosa ácida permite obterem-se directamente as aminas com a fórmula II. Por tratamento do isocianato

intermediário com álcoois adequados obtêm-se os derivados de amina protegidos com a fórmula IIa. Para o tratamento do isocianato, seleccionam-se álcoois que permitam obter os carbamatos tipicamente utilizados como grupos protectores de amina, por exemplo *terc*-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, ou fluorenilmetoxicarbonilo. A sua clivagem a aminas para se obterem os compostos com a fórmula II é levada a cabo seguindo os protocolos que são bem conhecidos da literatura.

A transformação ulterior em compostos com a fórmula II pode ser levada a cabo por processos padrão, tais como por exemplo por reacção com derivados de acilo activados, por exemplo halogenetos de acilo ou anidridos, ou por reacções de condensação do ácido, utilizando por exemplo carbodi-imidas a título de reagentes de condensação, ou por reacção com isocianatos.

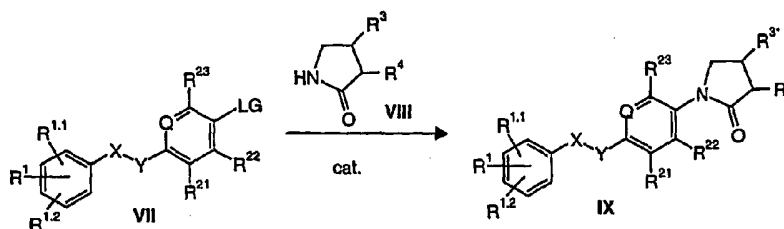
Nos compostos com as fórmulas I ou IIa em que -X-Y- signifique -CH₂-O-, o resíduo benzílico opcionalmente substituído pode funcionar a título de grupo transiente que se pode clivar por hidrogenólise. Podem então voltar a alquilar-se os compostos resultantes com as fórmulas VIa ou VIb com um grupo benzilo diferente, nas condições mencionadas acima. Tal como é do conhecimento dos entendidos na técnica, este processo só é possível quando R^{6*} e PG (grupo protector) forem grupos que sejam estáveis nas condições reaccionais mencionadas acima para a hidrogenólise e para a reacção de alquilação.

Esquema 1



Outro método para preparar compostos com a fórmula I envolve reacções de acoplamento cruzado de arilestananos [Lam *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **43**: 3091 (2002)], arilboronatos [Lam *et al.*, *Synlett* **5**: 674 (2000); Chan *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **39**: 2933 (1998)] ou halogenetos de arilo [Buchwald *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **118**: 7215 (1996)], com as pirrolidonas correspondentes (esquema 2).

Esquema 2



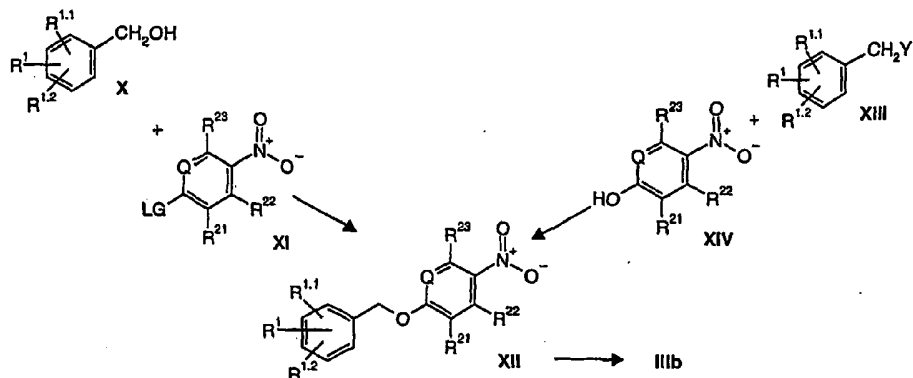
em que LG seja um grupo de saída, por exemplo halogéneo, por exemplo Cl, Br ou I, ou seja SnR₃ ou B(OH)₂, e R^{3*} seja -NHR⁶ ou alcoxycarbonilo.

De acordo com a invenção presente, uma possibilidade para se prepararem compostos com a fórmula geral III em que X-Y- seja -CH₂-O-, isto é, compostos com a fórmula IIIb, está ilustrada no esquema 3: os intermediários com a fórmula XII são acessíveis por substituição nucleófila de nitrocompostos aromáticos com a fórmula XI contendo grupos de saída substituídos em p, com álcoois benzílicos com a fórmula X. São exemplos de grupos de saída na posição para os halogéneos (F, Cl, Br, I), os tosilatos, os mesilatos ou os triflatos. Podem levar-se a cabo estas reacções de substituição sem solvente ou em solventes inertes tais como por exemplo o tolueno ou o xileno. Uma gama preferida de temperaturas de reacção é de entre 50°C e 150°C. Em alternativa, podem preparar-se os compostos com a fórmula XII por síntese de éteres de Williamson, partindo de p-nitrofenóis com a fórmula XIV e de halogenetos benzílicos, tosilatos de benzilo, mesilatos

de benzilo ou triflatos de benzilo, com a fórmula XIII. As bases que se utilizam podem ser por exemplo alcoolatos ou carbonatos (carbonato de sódio, de potássio ou de céσιο). Os solventes preferidos são os álcoois inferiores, o acetonitrilo ou as cetonas inferiores, a uma temperatura na gama de entre 20°C e a temperatura de refluxo. Outra via é o acoplamento de Mitsunobu de álcoois benzílicos com p-nitrofenóis com a fórmula XIV. A reacção é conduzida como habitualmente em solventes inertes tais como por éter dietílico ou tetrahidrofurano, utilizando azodicarboxilatos de dialquilo na presença de fosfinas, por exemplo tributilfosfina ou trifenilfosfina.

Reduzem-se os intermediários chave com a fórmula XII aos compostos amino IIIb utilizando uma hidrogenação catalítica, por exemplo recorrendo a platina sobre carvão como catalisador, em álcoois inferiores, acetato de etilo ou tetrahidrofurano. Uma alternativa é a redução do grupo nitro por metais tais como o ferro, o estanho, ou o zinco, em meio ácido tal como ácido clorídrico diluído ou ácido acético. Os metais também podem ser substituídos por sais metálicos, por exemplo cloreto de estanho(II).

Esquema 3



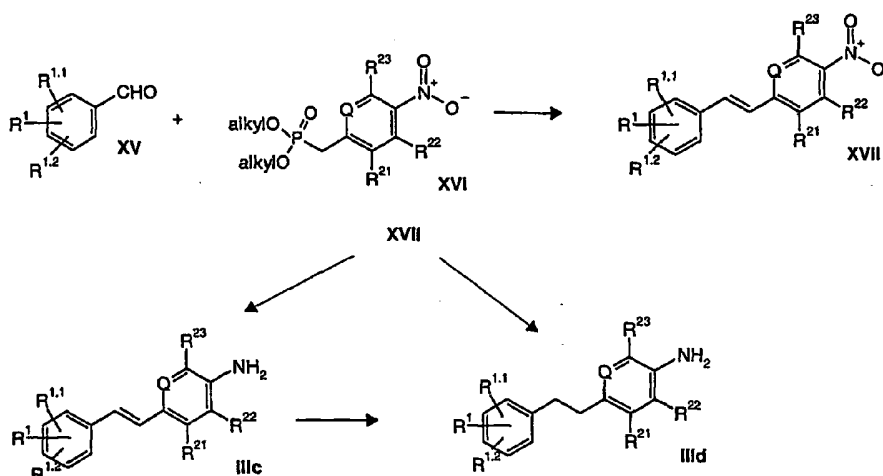
em que LG seja um grupo de saída, por exemplo halogéneo, OTf, etc., e Y seja um grupo de saída, por exemplo halogéneo, OTf, etc. ou OH (para o acoplamento de Mitsunobu).

Podem preparar-se os intermediários com a fórmula III nos quais -X-Y- seja -CH=CH-, isto é, um composto com a fórmula IIIc, ou em que -X-Y- seja -CH₂-CH₂-, isto é, um composto com a fórmula IIIId, por um processo que está ilustrado no esquema 4. Os intermediários com a fórmula XVII podem ser obtidos por uma reacção de olefinação de aldeídos aromáticos opcionalmente substituídos com a fórmula XV, com (4-nitrobenzil)-fosfonatos de dialquilo com a fórmula XVI, na presença de uma base, por exemplo hidreto de sódio, obtendo-se as nitro-olefinas correspondentes com a fórmula XVII.

Podem reduzir-se selectivamente os intermediários-chave com a fórmula XVII à amino-olefina com a fórmula IIIc usando metais ou sais metálicos, tais como

por exemplo cloreto de estanho(II), ou por hidrogenação catalítica tal como exemplo usando platina sobre carvão a título de catalisador, num álcool inferior, em acetato de etilo ou em tetrahidrofurano a título de solvente. Podem obter-se os derivados amino com a fórmula IIIId a partir dos derivados nitro com a fórmula XVII ou das amino-olefinas com a fórmula IIIc por hidrogenação utilizando paládio sobre carvão como catalisador, em álcoois inferiores, acetato de etilo ou tetrahidrofurano, a título de solvente.

Esquema 4



Os compostos com a fórmula geral I também podem existir sob forma opticamente pura. A separação dos antípodas pode ser conduzida de acordo com métodos que são conhecidos por si próprios, quer num estado precoce da síntese partindo de compostos com a fórmula V pela formação de sais com uma amina opticamente activa tal como, por exemplo, (+) ou (-)-1-feniletilamina ou (+) ou (-)-1-naftil-etilamina, e separação dos sais diastereoméricos por

cristalização fracionada, quer por derivatização com uma substância auxiliar quiral tal como, por exemplo, (+) ou (-)-2-butanol, (+) ou (-)-1-feniletanol, ou (+) ou (-)-mentol, e separação dos produtos diastereoméricos por cromatografia e/ou cristalização, e clivagem subsequente da ligação à substância auxiliar quiral; ou no último passo, por separação dos enantiómeros com a fórmula I por cromatografia sobre uma fase quiral. Para além disto, também se podem obter os compostos com a fórmula I a partir de intermediários enantiomericamente puros obtidos por biotransformação, por exemplo por hidrólise de ésteres com a fórmula Va usando enzimas, tais como por exemplo a colesterase da *Candida cylindracea*. Para se determinar a configuração absoluta do derivado de pirrolidinona que se obtém, podem analisar-se os sais ou derivados diastereoméricos puros por métodos espectroscópicos convencionais, sendo a espectroscopia de raios-X sobre cristal único um método especialmente adequado.

Os compostos com a fórmula I são, tal como já se mencionou acima, inibidores de monoamina oxidase B, e podem ser utilizados para o tratamento ou a prevenção de doenças nas quais os inibidores de MAO-B possam ser benéficos. Incluem-se nestas as patologias neurológicas agudas e crónicas, as patologias do conhecimento e os défices de memória. São patologias neurológicas tratáveis, por exemplo os processos degenerativos traumáticos ou crónicos do sistema nervoso, tais como a doença de Alzheimer, outros tipos de demência, enfraquecimentos cognitivos mínimos ou a

doença de Parkinson. Incluem-se em outras indicações as doenças psiquiátricas tais como a depressão, a ansiedade, os ataques de pânico, a fobia social, a esquizofrenia, patologias da alimentação e metabólicas tais como a obesidade, bem como a prevenção e o tratamento de síndromes de retirada induzidos por abuso do álcool, da nicotina e de outras drogas viciantes. Outras indicações para o tratamento podem incluir neuropatia periférica provocada pela quimioterapia do cancro (WO 97/33.572), síndrome da deficiência da recompensa (WO 01/34.172), ou o tratamento da esclerose múltipla (WO 96/40,095), e outras doenças neuroinflamatórias.

Os compostos com a fórmula I são especialmente úteis para o tratamento e a prevenção da doença de Alzheimer e da demência senil.

A actividade farmacológica dos compostos foi testada utilizando o seguinte método:

Transfectaram-se transientemente os cDNA codificando para a MAO-A e a MAO-B humanas para células EBNA, utilizando o processo descrito por Schlaeger e Christensen [Cytotechnology **15**: 1-13 (1998)]. Depois da transfecção, homogeneizaram-se as células recorrendo a um homogeneizador Polytron, em tampão 20 mM de Tris HCl, pH 8,0, contendo EDTA 0,5 mM e fluoreto de fenilmetanossulfonilo 0,5 mM. Obtiveram-se as membranas das células por centrifugação a 45.000 x g e, depois de dois

passos de lavagem com tampão 20 mM de Tris HCl, pH 8,0, contendo EGTA 0,5 mM, voltaram eventualmente a suspender-se as membranas no tampão acima e armazenaram-se alíquotas a -80°C até se utilizarem.

Determinou-se a actividade enzimática da MAO-A e da MAO-B em placas de 96-poços utilizando uma determinação espectrofotométrica adaptada do método descrito por Zhou e Panchuk-Voloshina [Analytical Biochemistry **253**: 169-174 (1997)]. Em suma, incubaram-se alíquotas de membranas em tampão de fosfato de potássio 0,1 M, a pH 7,4, durante 30 minutos a 37°C, contendo diferentes concentrações dos compostos. Depois deste período, iniciou-se a reacção enzimática pela adição do substrato da MAO, tiramina, em conjunto com 1 U/mL de peroxidase de raiz forte (Roche Biochemicals) e N-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina 80 µM (Amplex Red, Molecular Probes). Incubaram-se as células durante mais 30 minutos a 37°C num volume final de 200 µL e determinou-se então a absorvância a um comprimento de onda de 570 nm, utilizando um leitor de placas SpectraMax (Molecular Devices). Determinou-se a absorvância de base (não específica) na presença de clorogilina 10 µM para a MAO-A ou de L-deprenilo 10 µM para a MAO-B. Determinaram-se os valores de IC₅₀ a partir das curvas de inibição obtidas utilizando nove concentrações de inibidor, em duplicado, ajustando aos dados uma equação logística com quatro parâmetros recorrendo a um programa de computador.

Os compostos da invenção presente são inibidores específicos da MAO-B. Os valores de IC_{50} dos compostos preferidos com a fórmula I, tal como medidos na determinação descrita acima, estão na gama de 1 μM ou menos, tipicamente 0,1 μM ou menos, e idealmente 0,02 μM ou menos.

Os compostos com a fórmula I podem ser utilizados como medicamentos, por exemplo sob a forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas por via oral, por exemplo sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsulas de gelatina duras ou moles, soluções, emulsões ou suspensões. No entanto, a administração também pode ser efectuada por via rectal, por exemplo sob a forma de supositórios, ou por via parenteral, por exemplo sob a forma de soluções injectáveis.

Os compostos com a fórmula I podem ser processados com veículos inertes do ponto de vista farmacêutico, inorgânicos os orgânicos, para a produção de preparações farmacêuticas. Pode utilizar-se lactose, amido de milho ou os seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais, por exemplo, a título dos referidos veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drageias e cápsulas de gelatina duras. São veículos adequados para cápsulas de gelatina moles, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos e líquidos, e outros semelhantes; consoante a natureza das substâncias activas

não são geral e habitualmente, no entanto, necessários quaisquer veículos, no caso de cápsulas de gelatina mole. São veículos adequados para a produção de soluções e xaropes, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glucose e outros semelhantes. Podem utilizar-se adjuvantes, tais como álcoois, polióis, glicerol, óleos vegetais e outros semelhantes, para soluções aquosas injectáveis de sais solúveis em água dos compostos com a fórmula I, mas em regra tal não é necessário. São veículos adequados para supositórios, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semi-líquidos ou líquidos, e outros semelhantes.

Para além disto, as preparações farmacêuticas podem conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, corantes, saborizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes mascarantes ou antioxidantes. Elas também podem conter outras substâncias valiosas do ponto de vista terapêutico.

Tal como se mencionou acima, também são objecto da invenção presente medicamentos contendo um composto com a fórmula I e um excipiente inerte do ponto de vista terapêutico, e também o é um processo para a produção de tais medicamentos que inclua colocar-se um ou mais compostos com a fórmula I e, caso tal se pretenda, uma ou mais outras substâncias com valor terapêutico numa forma de

dosagem galénica, em conjunto com um ou mais veículos inertes do ponto de vista terapêutico.

A dosagem pode variar adentro de limites espaçados e será, evidentemente, adaptada às necessidades individuais de cada caso particular. Em geral, a dosagem eficaz para administração por via oral ou parentérica é de entre 0,01-20 mg/kg/dia, sendo preferida uma dosagem de 0,1-10 mg/kg/dia para todas as novas indicações descritas. A dosagem para um ser humano adulto que pese 70 kg estará portanto compreendida entre 0,7-1.400 mg por dia, preferivelmente entre 7 e 700 mg por dia.

Proporcionam-se os exemplos seguintes para se ilustrar a invenção. Eles não devem ser considerados como limitativos do âmbito da invenção, mas apenas como representativos dela. A abreviatura "TA" significa "temperatura ambiente"

Exemplo 1: (RS)-N-{1-[4-(3-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

a) Ácido (RS)-1-(4-benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

Misturam-se 18,8 g (94,4 mmol) de 4-benziloxianilina com 12,28 g (94,4 mmol) de ácido itacónico. Aquece-se a mistura sólida a 130°C. Passados 20 minutos o material fundido solidifica. Depois de arrefecer,

tritura-se o sólido resultante com acetato de etilo para se obterem 28,26 g (96 % do teórico) de ácido (RS)-1-(4-benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico, sob a forma de um sólido acinzentado. MS: m/e= 311 (M)⁺.

b) Cloreto de (RS)-1-[4-benziloxi]-fenil]-5-oxo-pirrolidina-carbonilo

Trata-se uma suspensão de 9,50 g (30,5 mmol) de ácido (RS)-1-[4-(3-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico em 100 mL de diclorometano com 13,3 mL (183 mmol) de cloreto de tionilo, à TA, durante 18 horas. Para a separação do produto obtido, evapora-se a mistura reaccional sob pressão reduzida, à securo, depois dispersa-se o resíduo em tolueno e evapora-se de novo à securo para se obter quantitativamente o cloreto de (RS)-1-[4-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-carbonilo sob a forma de um sólido amarelado que se utiliza no passo seguinte sem purificação adicional nem caracterização.

c) Éster terc-butílico do ácido (RS)-[1-(4-Benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-carbâmico

Arrefece-se uma solução de 0,20 g (0,6 mmol) de cloreto de (RS)-1-(4-benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carbonilo em 12 mL de tolueno até 0°C e adicionam-se-lhe 0,058 g (0,9 mmol) de azida de sódio. Aquece-se a mistura reaccional até à TA e continua-se a agitação durante 1 h. Em seguida, aquece-se a mistura a 80°C, adicionam-se 1,88

mL (20 mmol) de *terc*-butanol e continua-se a agitação durante mais 1 h. Para a purificação, arrefece-se a mistura, dilui-se com acetato de etilo e extrai-se, consecutivamente, com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, com água e com salmoura. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evapora-se sob pressão reduzida para se obter o composto em bruto sob a forma de um sólido acastanhado. Para o purificar, submete-se o material obtido a uma cromatografia sobre silicagel eluindo com uma mistura a 2:1 de *n*-hexano e acetato de etilo. Obtêm-se 0,13 g (55 % do valor teórico) de éster *terc*-butílico do ácido (RS)-[1-(4-benzil-oxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-carbâmico sob a forma de um sólido branco. MS: m/e = 400 (M + NH₄)⁺.

d) Éster *terc*-butílico do ácido (RS)-[1-(4-Hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-carbâmico

Hidrogena-se uma solução de 82 mg (0,2 mmol) de éster *terc*-butílico do ácido (RS)-[1-(4-benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-carbâmico em 2 mL de THF na presença de 7 mg de paládio sobre carvão (a 10 %) à pressão ambiente e à TA, durante 18 h. Para a purificação, filtra-se a mistura reaccional através de Dicalite, depois evapora-se sob pressão reduzida. Obtêm-se o éster *terc*-butílico do ácido (RS)-[1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-carbâmico sob a forma de um óleo incolor, que se utiliza directamente no passo seguinte sem qualquer purificação adicional, e sem se caracterizar.

e) Éster *terc*-butílico do ácido (RS)-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-carbâmico

Trata-se uma solução de 62 mg (0,21 mmol) do éster *terc*-butílico do ácido (RS)-[1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-carbâmico em bruto em 3 mL de 2-butanona com 0,031 mL (0,23 mmol) de brometo de 3-fluorobenzilo e com 59 mg (0,42 mmol) de carbonato de potássio, e agita-se a mistura a 50°C durante 18 h. Para a purificação, dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo e extrai-se com água. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evapora-se sob pressão reduzida. Para a sua purificação, submete-se o material obtido a uma cromatografia sobre silicagel eluindo com uma mistura a 2:1 de n-hexano e acetato de etilo. Obtêm-se 61 mg (72 % do valor teórico) de éster *terc*-butílico do ácido (RS)-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-carbâmico sob a forma de um sólido branco. MS: m/e = 401 (M+H)⁺.

f) Cloridrato de (RS)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona

Trata-se uma solução de 49 mg (0,12 mmol) de éster *terc*-butílico do ácido (RS)-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxopirrolidin-3-il}-carbâmico em 1 mL de dioxano com 0,10 mL de ácido clorídrico (a 37 %). Aquece-se a solução amarelada a 45°C durante 1 h. Para a

purificação, evapora-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e tritura-se o resíduo com éter. Após filtração e secagem, obtêm-se 33 mg (79 % do valor teórico) de cloridrato de (RS)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona sob a forma de um sólido branco. MS: m/e = 301 (M+H)⁺.

g) (RS)-N-{1-[4-(3-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

Trata-se uma solução de 25 mg (0,07 mmol) de cloridrato de (RS)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona em 1 mL de diclorometano com 22 µL (0,16 mmol) de trietilamina, e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se a esta solução 6 µL (0,08 mmol) de cloreto de acetilo e agita-se a 0°C durante mais 30 minutos. Para a separação, trata-se a mistura reaccional com 2 mL de solução de hidróxido de amónio, separa-se a fase orgânica, em seguida seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se sob pressão reduzida. Para a sua purificação, submete-se o material obtido a uma cromatografia sobre silicagel eluindo com uma mistura a 95:5 de diclorometano com metanol. Obtêm-se 20 mg (78 % do valor teórico) de (RS)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida sob a forma de um sólido branco. MS: m/e = 343 (M+H)⁺.

Exemplo 2: (S)-N-{1-[4-(3-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

a) Ácido (RS)-1-(4-Hidroxioxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

Num recipiente metálico, misturam-se 257,0 g (2,355 mol) de 4-aminofenol com 301,75 g (2,32 mol) de ácido itacónico, sob a forma de sólidos. Agita-se com uma espátula metálica, e aquece-se cuidadosamente a mistura numa placa de aquecimento. A 110-120°C inicia-se a reacção exotérmica enquanto ferve a mistura, e a temperatura sobe até 150°C, a mistura reaccional transforma-se num sólido bege. Deixa-se arrefecer o produto arenoso até à TA ao longo de 1-2 horas. Utiliza-se o ácido (RS)-1-(4-hidroxioxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico em bruto no passo seguinte sem qualquer purificação adicional nem caracterização.

b) Éster metílico do ácido (RS)-1-(4-hidroxioxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

Num balão 101 com 4 tubuladuras equipado com um condensador de refluxo, um termómetro, e um agitador mecânico, dissolve-se o ácido (RS)-1-(4-hidroxioxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico em bruto numa mistura de 5.000 mL de metanol, 24 mL de ácido sulfúrico concentrado e 400 mL de 2,2-dimetoxipropano, e agita-se sob refluxo durante 2 h. Para a separação, diminui-se o volume da solução reaccional a metade por destilação, depois transfere-se para um balão 201. Sob agitação e a 40°C, adiciona-se-lhe uma mistura de 2.500 mL de água/gelo (a

1:1). A cristalização inicia-se imediatamente, e, em seguida, recolhem-se os cristais brancos e pequenos num dispositivo de filtração. Lavam-se com no total 2.000 mL de água fria, até o filtrado se tornar incolor e neutro. Seca-se o produto do filtro depois de se lhe aplicar alguma pressão contra o filtro, sob pressão reduzida, para se obterem 980 g (84 % do valor teórico, para os 2 passos) do éster metílico do ácido (RS)-1-(4-hidroxioxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico, sob a forma de um sólido branco; MS: m/e = 234 (M+ H)⁺.

c) Éster metílico do ácido (R)-1-(4-hidroxifenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico e éster metílico do ácido (S)-1-(4-hidroxifenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

Agita-se suavemente uma suspensão de 50,22 g (213,5 mmol) de éster metílico do ácido (RS)-1-(4-hidroxifenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico (a 98 % por HPLC) em 500 mL de ciclohexano. Por adição de 2,0 L de solução de cloreto de sódio 0,1 M, sulfato de magnésio 50 mM, e tampão de fosfato de potássio de pH 6,0 3 mM, forma-se uma emulsão/suspensão cujo pH se volta a ajustar a 6,0. Coloca-se a mistura a 30°C. Inicia-se a hidrólise por adição de 201 mg de colesterase de *Candida cylindracea* (Roche Applied Science, Industrial Products, Enzyme Projects, Sandhofer Str. 116, D-68305 Mannheim, Alemanha, encomenda N°. 10129046103) e mantém-se o pH constante a 6,0 através da adição controlada de uma solução 0,1 N de NaOH (pH-stat),

sob agitação moderada. Consumidos no total 1.016 mL de agente de titulação (de um dia para o outro; 48,6 % de transformação) extrai-se a mistura reaccional com 3,5 L e com 2x2,5 L de diclorometano e subseqüentemente com 3,5 L de acetato de etilo. Seca-se o conjunto das fases de diclorometano sobre sulfato de sódio, evapora-se e seca-se em alto vácuo para se obterem 22,5 g (95,6 mmol; 44,8 %) de cristais brancos de (R)-1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de etilo; pureza: HPLC: > 99 %; integridade óptica: 96,3 % de e.e.; $[\alpha]_D = -27,7^\circ$ (c = 1,02; EtOH); MS: 235,1. Ajusta-se o pH da fase aquosa a 2,2 com ácido clorídrico a 32 % e extrai-se com 3x3,5 L de acetato de etilo. Seca-se o conjunto das fases orgânicas sobre sulfato de sódio, evapora-se e seca-se em alto vácuo para se obterem 21,9 g (99,0 mmol; 46,4 %) de ácido (S)-1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico; pureza HPLC: > 99 %; integridade óptica 99,1 % de e.e.; $[\alpha]_D = 25,4^\circ$ (c=1,05; EtOH); MS: 221,1.

d) Éster metílico do ácido (S)-1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

Aquece-se ao refluxo uma mistura de 26 g (117,5 mmol) de ácido (S)-1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico, 0,66 mL de ácido sulfúrico, e 100 mL de dimetoxipropano em 700 mL de metanol, durante 3 horas. Para a separação, diminui-se a 4/5 o volume da mistura reaccional, e adiciona-se o resíduo sob agitação a uma mistura de gelo e água. Recolhe-se o produto precipitado

num funil de filtração, lava-se com água fria e por último seca-se em alto vácuo para se obterem 23,7 g (86 % do valor teórico) de éster metílico do ácido (S)-1-(4-hidroxifenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico, sob a forma de um sólido branco; MS: m/e=234 (M-H)⁺; integridade óptica: 97,4 % de e.e..

e) Éster metílico do ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

Adiciona-se gota a gota ao longo de 50 minutos uma solução de 14,23 g (110,6 mmol) de álcool 3-fluoro-benzílico e 27,9 g (108,8 mmol) de trifenilfosfina em 150 mL de tetrahydrofurano, sob uma atmosfera de azoto, a 0°C, a uma solução de 23,65 g (100,5 mmol) de éster metílico do éster metílico do ácido (S)-1-(4-hidroxifenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico e 21,62 g (100,5 mmol) de azodicarboxilato de di-isopropilo em 200 mL de tetrahydrofurano. Deixa-se aquecer a mistura até à TA e continua-se a agitar durante mais 18 horas. Para a separação, evapora-se a mistura sob pressão reduzida. Tritura-se o resíduo sólido em 400 mL de éter para se obter um sólido branco, constituído principalmente por produto e óxido de trifenilfosfina. Depois de uma filtração, tritura-se o material sólido em 100 mL de metanol frio para se obterem 23,5 g (68 % do valor teórico) de éster metílico do ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico sob a forma de um sólido branco

[MS: m/e=344 (M+H)⁺], em conjunto com vestígios de trifenilfosfina e de hidrazodicarboxilato de di-isopropilo.

f) Ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

Trata-se uma solução de 25,61 g (74,6 mmol) de éster metílico do ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico em 650 mL de dioxano com 175 mL de ácido clorídrico (a 37 %). Aquece-se a mistura a 50°C durante 18 h num reactor fechado. Para a separação, evapora-se a solução sob pressão reduzida para se obter o ácido em bruto sob a forma de um sólido amarelo. Para a sua purificação, tritura-se o ácido em bruto a 0°C em 50 mL de acetato de etilo. Recolhe-se o sólido num funil de filtração e depois seca-se em alto vácuo para se obterem 20,3 g (82 % do valor teórico) de ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico sob a forma de um sólido amarelado; MS: m/e=330 (M+H)⁺.

g) Cloridrato de (S)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona

Trata-se uma solução de 20,0 g (61 mmol) de ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico em 300 mL de dioxano com 6,7 mL (61 mmol) de N-metilmorfolina. Em seguida, arrefece-se a mistura reaccional a -8°C e adiciona-se-lhe 8,14 mL (61 mmol) de cloroformato de isobutilo. Depois de se agitar durante 5

minutos, adiciona-se-lhe uma solução de 7,98 g (121 mmol) de azida de sódio em 40 mL de água enquanto a temperatura aumenta até 0°C. Depois de se agitar durante 70 minutos a 0°C, filtra-se a suspensão através de Dicalite. Dilui-se o filtrado com 700 mL de tolueno e transfere-se para uma ampola de decantação. Separa-se a fase orgânica, lava-se por duas vezes com 250 mL de uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e por duas vezes com 200 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e, depois de se adicionarem 400 mL de tolueno, evapora-se o solvente e o álcool isobutílico residual do com um volume de cerca de 350 mL. Aquece-se gradualmente a solução até 80°C e mantém-se a esta temperatura durante 70 minutos. Depois de arrefecer, concentra-se a solução do isocianato intermediário até cerca de 300 mL e adiciona-se gota a gota a uma solução de 25,4 mL de ácido clorídrico (a 37 %) em 100 mL de dioxano, enquanto se aquece a 45°C. Por último, completada a adição, aumenta-se a temperatura até 60°C que se mantém durante 1 hora, e o cloridrato começa a precipitar. Arrefece-se a mistura a 0°C e recolhe-se o material sólido que se formou, num funil de filtração. Depois de se lavar com éter metil-*terc*-butílico, seca-se o produto sob alto vácuo. Obtêm-se 14,6 g (71 % do valor teórico) de cloridrato de (S)-4-amino-1-[4-(3-fluorobenziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona sob a forma de um sólido branco. MS: m/e= 301 (M+H)⁺.

h) (S)-N-{1-[4-(3-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 1 g), por acetilação de cloridrato de (S)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona obtém-se a (S)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida sob a forma de um sólido cristalino branco. MS: m/e= 343 (M+H)⁺.

Exemplo 3: (R)-N-{1-[4-(3-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

a) Éster metílico do ácido (R)-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 2e), por alquilação do éster metílico do ácido (R)-1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico [Exemplo 2c)] com álcool 3-fluorobenzílico obtém-se o éster metílico do ácido (R)-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico sob a forma de um sólido branco. MS: m/e=344 (M+H)⁺.

b) Ácido (R)-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 2 f), a hidrólise do éster metílico do ácido (R)-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-

carboxílico com ácido clorídrico (a 37 %) em dioxano permite obter o ácido (R)-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico sob a forma de um sólido branco. MS: m/e=330 (M+H)⁺.

c) Cloridrato de (R)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 2 g), a transposição de Curtius do ácido (R)-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico permite obter o cloridrato da (R)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona sob a forma de um sólido branco. MS: m/e=301 (M+H)⁺.

d) (R)-N-{1-[4-(3-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 1g), por acetilação do cloridrato de (R)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona obtém-se a (R)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida sob a forma de um sólido branco cristalino. MS: m/e= 343 (M+H)⁺.

Exemplo 4: (RS)-N-{1-[4-(3-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida

Prepara-se uma mistura de 190 mg (1,9 mmol) de anidrido de ácido acético com 108 mg (2,3 mmol) ácido fórmico, a 0°C, e depois aquece-se a 60°C durante 2 horas. Depois de arrefecer até à TA, dilui-se a solução com 1 mL de tetrahidrofurano, antes de adicionar uma solução de 215 mg (0,7 mmol) de (RS)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona [Exemplo 1f)] em 2 mL de diclorometano (obtém-se a amina do cloridrato correspondente após tratamento com trietilamina e extracção a partir de uma mistura de diclorometano e água). Agita-se a suspensão que se formou durante 1 hora. Para a separação, dilui-se a mistura reaccional com diclorometano e lava-se duas vezes com água. Separa-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se. Obtém-se 126 mg (54 % do valor teórico) de (RS)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxopirrolidin-3-il}-formamida sob a forma de um sólido branco. MS: m/e= 329 (M+H)⁺.

Exemplo 5: (S)-N-{1-[4-(3-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 4, por acilação de (S)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona [Exemplo 2g)] obtém-se a (S)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida sob a forma de um semi-sólido branco (rendimento de 81 % do valor teórico). MS: m/e= 329 (M+H)⁺.

Exemplo 6: (R)-N-{1-[4-(3-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 4, por acilação de (R)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona [Exemplo 3c)] obtém-se a (R)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida sob a forma de um sólido amarelo claro (rendimento de 94 % do valor teórico). MS: m/e= 329 (M+H)⁺.

Exemplo 7: Éster metílico do ácido (RS)-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-carbâmico

Arrefece-se uma solução de 250 mg (0,74 mmol) de cloridrato de (RS)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona [Exemplo 1f)] em 12 mL de diclorometano até 0°C e trata-se sucessivamente com 226 µL (1,6 mmol) de trietilamina e com 64 µL (0,8 mmol) de cloroformato de etilo. Deixa-se a mistura aquecer até à TA e agita-se durante 1 hora. Para a separação, adicionam-se diclorometano e água à mistura reaccional. Separa-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de sódio, e evapora-se. Obtém-se 203 mg (76 % do valor teórico) de éster metílico do ácido (RS)-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-carbâmico sob a forma de um sólido branco. MS: m/e=359 (M+H)⁺.

Exemplo 8: (RS)-{1-[4-(3-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-ureia

Arrefece-se uma solução de 250 mg (0,74 mmol) de cloridrato de (RS)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona [Exemplo 1f)] em 2 mL de N,N-dimetilformamida a 0°C e trata-se sucessivamente com 386 µL (2,2 mmol) de N-etil-di-isopropilamina e 307 µL (2,2 mmol) de isocianato de trimetilsililo. Deixa-se a mistura aquecer até TA e agita-se durante 4 horas. Para a separação, evapora-se a mistura reaccional sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo vermelho em diclorometano e lava-se a fase orgânica com água. Depois da separação da fase orgânica e de se secar sobre sulfato de sódio, evapora-se para se obter um óleo vermelho. Para a sua purificação, submete-se o produto em bruto a uma cromatografia sobre silicagel utilizando um gradiente de uma mistura a 95:5 até 90:10, de diclorometano com metanol a título de eluente. Depois da cromatografia, para além disto, tritura-se o produto em acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sódio à TA. Obtêm-se 153 mg (60 % do valor teórico) de (RS)-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-ureia sob a forma de um sólido branco. MS: m/e=344 (M+H)⁺.

Exemplo 9: (RS)-N-{1-[4-(3-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-metanossulfonamida

Arrefece-se uma solução de 250 mg (0,74 mmol) de cloridrato de (RS)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona [Exemplo 1f)] em 8 mL de diclorometano até 0°C e trata-se sucessivamente com 226 µL

(2,2 mmol) de trietilamina e 64 μ L (2,2 mmol) de cloreto de metanossulfonilo. Agita-se a mistura durante 30 minutos a 0°C. Para a purificação, lava-se a mistura reaccional duas vezes com água, separa-se a fase orgânica e seca-se sobre sulfato de sódio. Depois de se evaporar o solvente, submete-se o material em bruto a uma cromatografia sobre silicagel utilizando uma mistura a 98:2 de diclorometano com metanol a título de eluente. Obtêm-se 235 mg (84 % do valor teórico) de (RS)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxopirrolidin-3-il}-metanossulfonamida sob a forma de um sólido branco. MS: m/e=377 (M-H)⁺.

Exemplo 10: (S)-2-Fluoro-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

Trata-se sucessivamente uma solução de 100 mg (0,3 mmol) de cloridrato de (S)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona [Exemplo 2g]] em 0,3 mL de N,N-dimetilformamida, com 100 μ L (0,6 mmol) de N-etil-di-isopropilamina e com 55 μ L (0,6 mmol) de fluoroacetato de metilo. Aquece-se a suspensão bege resultante a 50°C durante 18 horas. Para a separação, evapora-se a mistura reaccional, em seguida dissolve-se o resíduo em diclorometano e lava-se a solução com 1 mL de ácido clorídrico (1 N). Separa-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de sódio, e evapora-se. Para a sua purificação, submete-se o produto em bruto a uma cromatografia sobre silicagel eluindo com uma mistura a 98:2 de diclorometano com metanol. Obtêm-se 30 mg (28 % do valor teórico) de (S)-

2-fluoro-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida sob a forma de um sólido branco.
MS: m/e=378 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 11: (S)-2,2-Difluoro-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

Trata-se sucessivamente uma solução de 103 mg (0,3 mmol) de cloridrato de (S)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona [Exemplo 2g)] em 0,5 mL de N,N-dimetilformamida com 180 µL (1,0 mmol) de N-etil-diisopropilamina, 20 µL (0,3 mmol) de ácido difluoroacético, e com 102 mg (0,3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) à TA, e em seguida agita-se durante 6 horas. Para a separação, evapora-se a mistura reaccional sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo resultante em 3 mL de diclorometano e lava-se a solução com 1,5 mL de uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e com 1,5 mL de ácido clorídrico (0,1 N). Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evapora-se. Para a sua purificação, submete-se o material em bruto a uma cromatografia sobre silicagel eluindo-se com uma mistura a 98:2 de diclorometano com metanol. Obtêm-se 21 mg (18 % do valor teórico) de (S)-2,2-difluoro-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida sob a forma de um sólido branco.
MS: m/e=396 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 12: (S)-2,2,2-Trifluoro-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

Arrefece-se uma solução de 10 mg (0,3 mmol) de cloridrato de (S)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona [Exemplo 2g]] em 2,5 mL de diclorometano até 0°C e trata-se sucessivamente com 90 µL (0,6 mmol) de trietilamina e com 50 µL (0,33 mmol) de anidrido do ácido trifluoroacético. Deixa-se aquecer a mistura reaccional até à TA e agita-se, no total durante 3,5 horas. Para a separação, dilui-se a mistura reaccional com 2 mL de diclorometano. Lava-se a solução resultante por duas vezes com 2 mL de água, separa-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de sódio, e evapora-se. Para a sua purificação, submete-se o material em bruto a uma cromatografia sobre silicagel eluindo com uma mistura a 98:2 de diclorometano com metanol. Obtêm-se 60 mg (51 % do valor teórico) de (S)-2,2,2-trifluoro-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamids sob a forma de um sólido branco. MS: m/e=414 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 13: (RS)-N-{1-[4-(4-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamide

a) Éster metílico do ácido (RS)-1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

Trata-se uma solução de 5,0 g (21,3 mmol) de éster metílico do ácido (RS)-1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-

pirrolidina-3-carboxílico [Exemplo 2 b)] em 200 mL de 2-butanona com 3,55 mL (27,6 mmol) de brometo de 4-fluorobenzilo e com 5,88 g (42,5 mmol) de carbonato de potássio, e agita-se a mistura a 90°C durante 3 horas. Para a separação, dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo e extrai-se com água. Separa-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se sob pressão reduzida. Para a sua purificação, submete-se o material obtido a uma cromatografia sobre silicagel eluindo com uma mistura de 98:2 de diclorometano com metanol. Obtêm-se 7,18 g (98 % do valor teórico) de éster metílico do ácido (RS)-1-[4-(4-fluorobenziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico sob a forma de um sólido branco. MS: m/e = 344 (M+H)⁺.

b) Ácido (RS)-1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

Prepara-se uma suspensão de 7,12 g (20.7 mmol) de éster metílico do ácido (RS)-1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico em 10,3 mL de uma solução de hidróxido de sódio (1 N) e adiciona-se-lhe tetrahydrofurano até se obter uma solução límpida. Aquece-se a mistura a 50°C durante 1 hora. Para a separação, evapora-se o tetrahydrofurano sob pressão reduzida. Dilui-se a suspensão branca obtida com água, e depois filtra-se. Trata-se o produto branco obtido com tolueno e evapora-se sob pressão reduzida para se remover a maior parte da água. Repete-se esta destilação azeotrópica três vezes. Obtêm-se

5,78 g (85 % do valor teórico) de ácido (RS)-1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico sob a forma de um sólido branco.

c) Éster *terc*-butílico do ácido (RS)-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-carbâmico

Trata-se uma solução de 5,16 g (15,7 mmol) de ácido (RS)-1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico em 70 mL de tetrahidrofurano com 1,76 mL (15,7 mmol) de N-metilmorfolina. Em seguida, arrefece-se a mistura reaccional até -10°C e adicionam-se-lhe 2,08 mL (15,7 mmol) de cloroformato de isobutilo. Depois de se agitar durante 3 minutos, adiciona-se-lhe uma solução de 2,06 g (31,3 mmol) de azida de sódio em 10 mL de água, enquanto a temperatura aumenta até 0°C. Depois de se agitar durante 45 minutos a 0°C, dilui-se a suspensão com 200 mL de tolueno e transfere-se para uma ampola de decantação. Lava-se a fase orgânica por duas vezes com 1.000 mL de uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e por duas vezes com 100 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evapora-se o solvente terminando quando o volume restante for de cerca de 80 mL. Aquece-se gradualmente a solução até 80°C e mantém-se a esta temperatura durante 30 minutos. Em seguida, adicionam-se 35,3 mL (376 mmol) de *terc*-butanol e agita-se a mistura a 80°C durante 18 horas. Depois remove-se o solvente sob pressão reduzida, e submete-se o resíduo a uma

cromatografia sobre silicagel eluindo com uma mistura a 98:2 de diclorometano com metanol. Obtêm-se 4,82 g (77 % do valor teórico) de éster *terc*-butílico do ácido (RS)-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-carbâmico sob a forma de um sólido branco. MS: m/e= 401 (M+H)⁺.

d) Cloridrato de (RS)-4-amino-1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 1 f), por clivagem do grupo *terc*-butoxicarbonilo do éster *terc*-butílico do ácido (RS)-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-carbâmico em condições ácidas obtêm-se o cloridrato de (RS)-4-amino-1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona sob a forma de um sólido branco (rendimento de 80 % do valor teórico). MS: m/e = 301 (M+H)⁺.

e) (RS)-N-{1-[4-(4-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 1 g), por acetilação da (R)-4-amino-1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona obtêm-se a (RS)-N-{1-[4-(4-fluorobenziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida sob a forma de um sólido branco (rendimento de 98 % do valor teórico). MS: m/e= 343 (M+H)⁺.

Exemplo 14: (R)-N-{1-[4-(4-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida e (S)-N-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

A separação de 0,25 g (0,7 mmol) dos dois enantiómeros da (RS)-N-{1-[4-(4-fluorobenziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida (Exemplo 13) é conduzida sobre uma coluna de HPLC quiral preparativa (CHIRALPAK® AD, pressão: 17 bar, caudal: 35 mL/minuto) eluindo com uma mistura a 4:1 de n-heptano com etanol. Obtêm-se 100 mg (39 % do valor teórico) do primeiro a eluir, a (R)-(+)-N-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxopirrolidin-3-il}-acetamida [MS: m/e = 343 (M⁺+H)] e 90 mg (35 % do valor teórico) do segundo isómero a eluir, a (S)-(-)-N-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida [MS: m/e = 343 (M+H)⁺], ambos sob a forma de sólidos brancos.

Exemplo 15: (RS)-N-{1-[4-(4-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 4a), por acilação de cloridrato de (RS)-4-amino-1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona [Exemplo 13 d)] obtém-se a (RS)-N-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida sob a forma de um sólido branco (rendimento de 77,5 % do valor teórico). MS: m/e= 328 (M+H)⁺.

Exemplo 16: (RS)-N-[1-(4-Benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida

a) Cloridrato de (RS)-4-Amino-1-(4-benziloxi-fenil)-pirrolidin-2-ona

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 1 f), a clivagem do grupo *terc*-butoxicarbonilo do éster *terc*-butílico do ácido (RS)-[1-(4-benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-carbâmico [Exemplo 1 c)] origina o cloridrato da (RS)-4-amino-1-(4-benziloxi-fenil)-pirrolidin-2-ona sob a forma de um sólido branco (rendimento de 84 % do valor teórico).

b) (RS)-N-[1-(4-Benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 1 g), por acetilação do cloridrato de (RS)-4-amino-1-(4-benziloxi-fenil)-pirrolidin-2-ona obtém-se a (RS)-N-[1-(4-benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida sob a forma de um sólido branco (rendimento de 21 % do valor teórico). MS: m/e= 325 (M+H)⁺.

Exemplo 17: (RS)-N-[1-[4-(2-Fluoro-benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida

a) Éster metílico do ácido (RS)-1-[4-(2-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 13 a), a alquilação do éster metílico do ácido (RS)-1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico [Exemplo 2 b)] com brometo de 2-fluorobenzilo recorrendo a carbonato de céσιο como base à temperatura permite obter o éster metílico do ácido (RS)-1-[4-(2-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico sob a forma de um sólido amarelo (rendimento de 82 % do valor teórico).

b) Ácido (RS)-1-[4-(2-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 13 b), a hidrólise do éster metílico do ácido (RS)-1-[4-(2-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico permite obter o ácido (RS)-1-[4-(2-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico sob a forma de um sólido branco sujo (rendimento de 82 % do valor teórico).

c) Cloridrato de (RS)-4-amino-1-[4-(2-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 2 g), a transposição de Curtius do ácido (RS)-1-[4-(2-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico e a hidrólise do isocianato intermediário conduzem ao cloridrato de (RS)-4-amino-1-[4-(2-fluoro-benziloxi)-

fenil]-pirrolidin-2-ona sob a forma de um sólido branco (rendimento de 85 % do valor teórico). MS: m/e= 301 (M+H)⁺.

d) (RS)-N-{1-[4-(2-Fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 1 g), a acetilação da (R)-4-amino-1-[4-(2-fluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona permite obter a (RS)-N-{1-[4-(2-fluorobenziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida sob a forma de um sólido branco (rendimento de 98 % do valor teórico). MS: m/e= 343 (M+H)⁺.

Exemplo 18: (RS)-(E)-N-(1-{4-[2-(3-Fluoro-fenil)-vinyl]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-acetamida

a) (E)-1-Fluoro-3-[2-(4-nitrofenil)etenil]-benzeno

Arrefece-se a 0°C uma suspensão de 677 mg de hidreto de sódio (dispersão a 55 % em óleo) em 10 mL de N,N-dimetilformamida. Em seguida adiciona-se em porções 5,61 g (20,5 mmol) de (4-nitrobenzil)fosfonato de dietilo. Deixa-se a mistura reaccional aquecer até à TA e sob agitação, durante 1,5 horas. Em seguida, arrefece-se a mistura até -10°C e adiciona-se-lhe gota a gota uma solução de 1,5 g (12,1 mmol) de 3-fluorobenzaldeído em 5 mL de N,N-dimetilformamida. Continua-se a agitar durante 30 minutos a 0°C, e em seguida à TA. Para a separação, adicionam-se gelo

e acetato de etilo à mistura reaccional. Separa-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se sob pressão reduzida para se obter o produto cristalino em bruto, que após recristalização a partir de uma mistura de éter com heptano permite obterem-se 2,41 g (82 % do valor teórico) de (E)-1-fluoro-3-[2-(4-nitrofenil)etenil]-benzeno sob a forma de um sólido amarelo; MS: m/e=243(M)⁺.

b) (E)-4-[2-(3-Fluoro-fenil)-vinil]-fenilamina

Lava-se uma solução de 2,41 g (10 mmol) de (E)-1-fluoro-3-[2-(4-nitrofenil)etenil]-benzeno em 25 mL de acetato de etilo com árgon e, em seguida, hidrogena-se à TA e sob pressão atmosférica durante 4 horas utilizando 0,241 g de platina sobre carbono (a 5 %) a título de catalisador. Para a separação, separa-se o catalisador por filtração através de Dicalite e evapora-se a solução resultante sob pressão reduzida. Cristaliza-se o material sólido que se obtém a partir de uma mistura de éter com heptano para se obterem 1,32 g (62,5 % do valor teórico) de (E)-4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenilamina sob a forma de um sólido cor-de-laranja; MS: m/e = 213 (M)⁺.

c) Ácido (RS)-(E)-1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

Aquece-se uma mistura de 600 mg (2,8 mmol) de (E)-4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenilamina com 366 mg (2,8 mmol) de ácido itacónico a 130°C. Ao fim de 1 hora,

arrefece-se o material fundido até à TA e, em seguida, tritura-se o sólido resultante com acetato de etilo para se obterem 568 mg (62 % do valor teórico) de ácido (RS)-(E)-1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico sob a forma de um pó amarelo fino; MS: m/e = 324 (M-H)⁺.

d) Éster *terc*-butílico do ácido (RS)-(E)-(1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-carbâmico

Arrefece-se uma solução de 150 mg (0,46 mmol) de ácido (RS)-(E)-1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico em 2 mL de tetrahidrofurano a -15°C e adicionam-se-lhe 63 mg (0,46 mmol) de cloroformato de isobutilo. Passados 5 minutos, adiciona-se uma solução de 60 mg (0,92 mmol) de azida de sódio em 0,5 mL de água. Agita-se a mistura a 0°C durante 45 minutos, e depois deixa-se aquecer até à TA. Adiciona-se tolueno e lava-se a solução diluída com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Separa-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 5 mL de tolueno e aquece-se a solução até 80°C. Passados 30 minutos, adicionam-se-lhe 1,1 mL (1,2 mmol) de *terc*-butanol e continua a aquecer-se durante 18 horas. Para a separação, evapora-se a mistura reaccional e submete-se directamente o produto em bruto a uma cromatografia sobre silicagel eluindo com uma mistura a 95:5 de diclorometano com

metanol. Após uma cristalização a partir de éter, obtêm-se 104 mg (57 % do valor teórico) de éster *terc*-butílico do ácido (RS)-(E)-(1-{4-[2-(3-fluorofenil)-vinil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-carbâmico sob a forma de um sólido amarelo claro; MS: m/e=397 (M+H)⁺.

e) Cloridrato de (RS)-(E)-4-amino-1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-pirrolidin-2-ona

Trata-se uma solução de 104 mg (0,26 mmol) de éster *terc*-butílico do ácido (RS)-(E)-(1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-carbâmico em 2,5 mL de tetrahidrofurano com 192 mg de ácido clorídrico (a 37 %). Aquece-se a mistura a 45°C durante 2 horas, e depois deixa-se sob agitação à TA durante 18 horas. O produto precipita em parte a partir da mistura reaccional que se evapora para se obter o cloridrato em bruto. Recristaliza-se este material a partir de éter para se obterem 74 mg (85 % do valor teórico) de cloridrato de (RS)-(E)-4-amino-1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-pirrolidin-2-ona sob a forma de um sólido branco; MS: m/e=297 (M+H)⁺.

f) (RS)-(E)-N-(1-{4-[2-(3-Fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-acetamida

Trata-se uma suspensão de 61 mg (0,18 mmol) de cloridrato de (RS)-(E)-4-amino-1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-pirrolidin-2-ona em 2,5 mL de diclorometano

com 45 mg (0,44 mmol) de trietilamina. Arrefece-se a mistura a 0°C e, em seguida, adicionam-se-lhe 20 mg (0,26 mmol) de cloreto de acetilo. Passada 1 hora a 0°C, deixa-se a mistura aquecer até à TA e dilui-se com diclorometano. Depois de se lavar com água, seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evapora-se. Cristaliza-se o produto em bruto a partir de éter para se obterem 49 mg (78 % do valor teórico) de (RS)-(E)-N-(1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-acetamida sob a forma de um sólido castanho claro; MS: m/e=339 (M+H)⁺.

Exemplo 19: (RS)-N-(1-{4-[2-(3-Fluoro-fenil)-etil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-acetamida

a) 4-[2-(3-Fluoro-fenil)-etil]-fenilamina

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 18b), por hidrogenação do (E)-1-fluoro-3-[2-(4-nitrofenil)etenil]-benzeno [Exemplo 18a)] usando paládio sobre carbono (a 10 %) durante 5 horas, e redução simultânea da ligação dupla, obtém-se quantitativamente a 4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-fenilamina sob a forma de um sólido amarelo. MS: m/e= 215 (M)⁺.

b) Ácido (RS)-1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-fenil}-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 18c), por reacção da 4-[2-(3-fluorofenil)-etil]-

fenilamina com ácido itacónico obtém-se o ácido (RS)-1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-fenil}-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico sob a forma de um sólido castanho claro; MS: m/e= 326 (M-H)⁺.

c) Éster *terc*-butílico do ácido (RS)-(1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-carbâmico

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 18d), a transposição de Curtius do ácido (RS)-1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-fenil}-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico e o tratamento do isocianato intermediário com *terc*-butanol permite obter o éster *terc*-butílico do ácido (1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-carbâmico sob a forma de um sólido branco sujo (rendimento de 36 % do valor teórico); MS: m/e= 399 (M+H)⁺.

d) Cloridrato de (RS)-4-amino-1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-fenil}-pirrolidin-2-ona

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 18e), por clivagem do grupo *terc*-butoxicarbonilo com ácido clorídrico obtém-se o cloridrato de (RS)-4-amino-1-{4-[2-(3-fluorofenil)-etil]-fenil}-pirrolidin-2-ona sob a forma de um sólido branco sujo (rendimento de 67,5 % do valor teórico). MS: m/e= 299 (M+H)⁺.

e) (RS)-N-(1-{4-[2-(3-Fluoro-fenil)-etil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 18f), a acetilação da (RS)-4-amino-1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-fenil}-pirrolidin-2-ona permite obter a (RS)-N-(1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-acetamida sob a forma de um sólido branco após cristalização a partir de éter (rendimento de 85,6 % do valor teórico). MS: m/e= 341 (M+H)⁺.

Exemplo 20: (RS)-N-{1-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-piridin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

a) 2-(4-Fluoro-benziloxi)-5-nitro-piridina

De uma forma análoga à que se descreveu no Journal of Medicinal Chemistry **33**: 2087-2093 (1990), fazendo reagir o álcool 4-fluorobenzílico em vez do álcool benzílico com 2-cloro-5-nitropiridina permite obter-se a 2-(4-fluoro-benziloxi)-5-nitro-piridina sob a forma de um sólido amarelo.

b) 6-(4-Fluoro-benziloxi)-piridin-3-ilamina

Aquece-se ao refluxo durante 4 horas uma mistura de 0,70 g (2,8 mmol) de 2-(4-fluoro-benziloxi)-5-nitro-piridina com 2,36 g (4,2 mmol) de ferro em pó em 35 mL de água e 0,7 mL de ácido acético. Para a separação, trata-se a mistura reaccional sob uma agitação vigorosa com água e com and acetato de etilo, em seguida filtra-se através de

uma altura de Dicalite. Separa-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se sob pressão reduzida. Obtêm-se 0,28 g (45 % do valor teórico) de 6-(4-fluorobenziloxi)-piridin-3-ilamina sob a forma de um sólido esverdeado que se utiliza no passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

c) Ácido (RS)-1-[6-(4-fluorobenziloxi)-piridin-3-il]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 1a), a reacção da 6-(4-fluorobenziloxi)-piridin-3-ilamina com ácido itacónico permite obter-se o ácido (RS)-1-[6-(4-fluorobenziloxi)-piridin-3-il]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico sob a forma de um sólido verde (rendimento de 47 % do valor teórico).

d) Cloridrato de (RS)-4-amino-1-[6-(4-fluorobenziloxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-2-ona

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 2 g), por transposição de Curtius do ácido (RS)-1-[6-(4-fluorobenziloxi)-piridin-3-il]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico e tratamento do isocianato intermediário obtém-se o dicloridrato da (RS)-4-amino-1-[6-(4-fluorobenziloxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-2-ona sob a forma de um sólido amarelo claro.

e) (RS)-N-{1-[6-(4-Fluoro-benziloxi)-piridin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 1 g), por acetilação do dicloridrato de (RS)-4-amino-1-[6-(4-fluoro-benziloxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-2-ona obtém-se a (RS)-N-{1-[6-(4-fluoro-benziloxi)-piridin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida sob a forma de um sólido branco (rendimento de 37 % do valor teórico). MS: m/e= 344 (M+H)⁺.

Exemplo 21: (S)-N-{1-[4-(3-Chloro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

a) (S)-N-[1-(4-Hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida

Hidrogena-se uma solução de 4,67 g (13,6 mmol) de (S)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxopirrolidin-3-il}-acetamida em 500 mL de tetrahydrofurano na presença de 726 mg de paládio sobre carbono (a 10 %) à pressão ambiente e à TA durante 18 horas. Não se tendo completado a reacção, separou-se o catalisador por filtração através de Dicalite e adicionaram-se outros 726 mg de paládio sobre carbono (a 10 %). Para a separação, filtra-se a mistura reaccional através de Dicalite, e depois evapora-se sob pressão reduzida. Obtém-se a (S)-N-[1-(4-hydroxyfenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida em bruto sob a forma de um sólido branco sujo, que se utiliza directamente no passo

seguinte sem qualquer purificação adicional. MS: m/e=235 (M+H)⁺.

b) (S)-N-{1-[4-(3-Cloro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

Trata-se uma solução de 15 mg (0,064 mmol) de (S)-N-[1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida em 30 mL de acetona com 0,01 mL (0,074 mmol) de brometo de 2-clorobenzilo e 22 mg (0,067 mmol) de carbonato de césio, e agita-se esta mistura a 40°C durante 4 horas. Para a separação, filtra-se a mistura reaccional e evapora-se à secura. Submete-se o resíduo a uma cromatografia sobre silicagel utilizando uma mistura a 19:1 de diclorometano com metanol como eluente. Obtêm-se 17 mg (72 % do valor teórico) de (S)-N-{1-[4-(3-cloro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida sob a forma de um sólido branco. MS: m/e = 359.3 (M+H)⁺.

Exemplo 22: (S)-N-{1-[4-(2,6-Difluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 21b), partindo de (S)-N-[1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida [exemplo 21a] prepara-se o composto em título por alquilação com brometo de 2,6-difluorobenzilo e carbonato de césio, a 40°C de um dia para o outro. Rendimento de 85 % do valor teórico, sob a forma de um sólido branco. MS: m/e= 361.3 (M+H)⁺.

Exemplo 23: (S)-N-{5-Oxo-1-[4-(2,4,6-trifluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-3-il}-acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 21b), partindo-se de (S)-N-[1-(4-Hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida [exemplo 21a], prepara-se o composto em título por alquilação com brometo de 2,4,6-trifluorobenzilo e carbonato de céσιο, a 40°C de um dia para o outro. Rendimento de 53 % do valor teórico, sob a forma de um sólido branco. MS: m/e= 379.4 (M+H)⁺.

Exemplo 24: (S)-N-{1-[4-(3-Metoxi-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 21b), partindo-se de (S)-N-[1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida [exemplo 21a], prepara-se o composto em título por alquilação com brometo de 3-metoxibenzilo e carbonato de céσιο, a 40°C de um dia para o outro. Rendimento de 58 % do valor teórico, sob a forma de um sólido branco. MS: m/e= 355.2 (M+H)⁺.

Exemplo 25: (S)-N-{5-Oxo-1-[4-(4-trifluorometil-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-3-il}-acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 21b), partindo-se de (S)-N-[1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida [exemplo 21a], prepara-se o

composto em título por alquilação com brometo de 4-(trifluorometil)benzilo e carbonato de césio, a 40°C de um dia para o outro. Rendimento de 55 % do valor teórico, sob a forma de um sólido branco. MS: m/e= 393.3(M+H)⁺.

Exemplo 26: (S)-N-[1-[4-(4-Metil-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 21b), partindo-se de (S)-N-[1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida [exemplo 21a)], prepara-se o composto em título por alquilação com brometo de 4-metilbenzilo e carbonato de césio a 40°C, de um dia para o outro. Rendimento de 83 % do valor teórico, sob a forma de um sólido branco. MS: m/e= 339.1 (M+H)⁺.

Exemplo 27: (S)-N-[1-[4-(3-Ciano-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida

De uma forma análoga à que se descreveu no Exemplo 21b), partindo-se de (S)-N-[1-(4-hidroxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida [exemplo 21a)], prepara-se o composto em título por alquilação com 3-(bromometil)benzocitrilo e carbonato de césio a 40°C, de um dia para o outro. Rendimento de 91 % do valor teórico, sob a forma de um sólido amarelo claro. MS: m/e= 350.3(M+H)⁺.

Exemplo A: Comprimidos

Produzem-se de um modo convencional comprimidos com a composição seguinte:

	mg/Comprimido
Ingrediente activo	100
Lactose em pó	95
Amido de milho branco	35
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetilamido sódico	10
Estearato de magnésio	2
Peso do comprimido	<u>250</u>

Exemplo B: Comprimidos

Produzem-se de um modo convencional comprimidos com a composição seguinte:

	mg/Comprimido
Ingrediente activo	200
Lactose em pó	100
Amido de milho branco	64
Polivinilpirrolidona	12
Carboximetilamido sódico	20
Estearato de magnésio	4
Peso do comprimido	400

Exemplo C: Cápsulas

Produzem-se cápsulas com a composição seguinte:

	mg/Cápsula
Ingrediente activo	50
Lactose cristalina	60
Celulose microcristalina	34
Talco	5
Estearato de magnésio	1
Peso do enchimento da cápsula	150

Misturam-se homogeneamente uns com os outros o ingrediente activo tendo uma dimensão de partículas adequada, a lactose cristalina e a celulose microcristalina, peneira-se e em seguida adicionam-se à mistura talco e estearato de magnésio. Utiliza-se a mistura final como enchimento de cápsulas de gelatina duras com dimensão adequada.

Exemplo D: Solução para Injecção

Uma solução para injecção pode ter a seguinte composição e é fabricada do modo habitual:

Substância activa	1.0 mg
HCl 1 N	20,0 µL
ácido acético	0.5 mg
NaCl	8,0 mg
fenol	10,0 mg
NaOH 1 N	q.b.p. pH 5

- 67 -

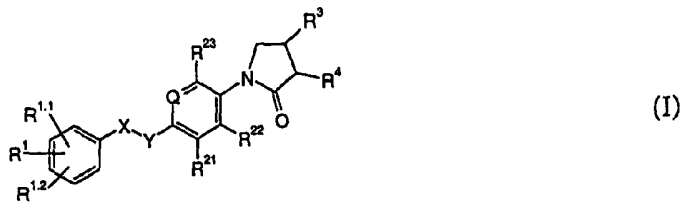
H₂O

q.b.p. 1 mL

Lisboa, 12 de Julho de 2010.

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto com a fórmula I



na qual

Q seja =N- ou =C(R²⁴)-;

X-Y seja -CH₂-CH₂-, -CH=CH- ou -CH₂-O-;

R¹, R^{1.1} e R^{1.2} sejam seleccionados independentemente uns dos outros de entre os elementos do conjunto constituído por hidrogénio, halogéneo, halogenoalquilo (C₁-C₆), ciano, alcoxilo (C₁-C₆) ou halogenoalcoxilo (C₁-C₆);

R²¹, R²² e R²³ sejam seleccionados independentemente uns dos outros de entre os elementos do conjunto constituído por hidrogénio e halogéneo;

R²⁴ seja hidrogénio, halogéneo ou metilo;

R^3 seja $-NHR^6$;

R^4 seja hidrogénio; e

R^6 seja $-C(O)H$, $-C(O)$ -alquilo (C_1-C_3), $C(O)$ -halogenoalquilo (C_1-C_3), $-C(O)O$ -alquilo (C_1-C_3), $-C(O)NH_2$ ou $-SO_2$ -alquilo (C_1-C_3);

bem como os seus isómeros individuais, e as misturas racémicas ou não racémicas destes.

2. O composto da reivindicação 1, no qual Q seja $=C(R^{24})-$.

3. O composto da reivindicação 1, no qual X-Y seja $-CH_2-O-$.

4. O composto da reivindicação 1, no qual $R^{1.1}$ e $R^{1.2}$ sejam hidrogénio e R^1 seja hidrogénio ou halogéneo.

5. O composto da reivindicação 1, no qual R^{21} , R^{22} e R^{23} sejam hidrogénio.

6. O composto da reivindicação 1, no qual R^{24} seja hidrogénio.

7. O composto da reivindicação 1, no qual R³ seja -NHR⁶, em que R⁶ seja -C(O)H, -C(O)-CH₃, -C(O)-CH₂F, -C(O)-CHF₂, -C(O)-CF₃, -C(O)O-CH₃, -C(O)-NH₂ ou -SO₂-CH₃.

8. O composto da reivindicação 1, o qual apresente a configuração (S).

9. O composto da reivindicação 1, o qual seja seleccionado de entre

(RS)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(R)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(RS)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida,

(S)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida,

(R)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida,

éster metílico do ácido (RS)-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-carbâmico,

(RS)-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-ureia,

(RS)-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-metanossulfonamida,

(S)-2-fluoro-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-2,2-difluoro-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-2,2,2-trifluoro-N-{1-[4-(3-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(RS)-N-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(R)-N-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-N-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(RS)-N-{1-[4-(4-fluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-formamida,

(RS)-N-[1-(4-benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida,

(RS)-N-{1-[4-(2-fluoro-benziloxi-fenil)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-acetamida,

(RS)-(E)-N-(1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-acetamida,

(RS)-N-(1-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-fenil}-5-oxo-pirrolidin-3-il)-acetamida,

(RS)-N-{1-[6-(4-fluoro-benziloxi)-piridin-3-il]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-N-{1-[4-(3-cloro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-N-{1-[4-(2,6-difluoro-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}acetamida,

(S)-N-{5-oxo-1-[4-(2,4,6-trifluoro-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-3-il}-acetamida,

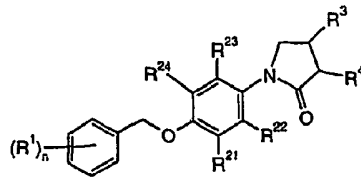
(S)-N-{1-[4-(3-metoxi-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-N-{5-oxo-1-[4-(4-trifluorometil-benziloxi)-fenil]-pirrolidin-3-il}-acetamida,

(S)-N-{1-[4-(4-metil-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida e

(S)-N-{1-[4-(3-ciano-benziloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida.

10. Um composto com a fórmula I*



(I*)

na qual

R¹ seja halogéneo, halogenoalquilo (C₁-C₆), ciano, alcoxilo (C₁-C₆) ou halogenoalcoxilo (C₁-C₆);

R²¹, R²², R²³ e R²⁴ sejam seleccionados uns independentemente dos outros de entre os elementos do conjunto constituído por hidrogénio e halogéneo;

R³ seja -NHR⁶;

R⁴ seja hidrogénio;

R⁶ seja -CO-alquilo (C₁-C₃) ou -SO₂-alquilo (C₁-C₃);
e

n seja 0, 1, 2 ou 3;

bem como os seus isómeros individuais, e as misturas racémicas ou não racémicas destes.

11. Uma composição farmacêutica contendo um composto de acordo com a reivindicação 1 ou a 10 e excipientes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

12. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, para o tratamento e a prevenção de doenças que sejam mediadas pelos inibidores da monoamina oxidase B.

13. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, para o tratamento e a prevenção da doença de Alzheimer e da demência senil.

14. Um composto de acordo com a reivindicação 1 ou a 10, bem como os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, para o tratamento ou a prevenção de doenças.

15. A utilização de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou a 11, bem como dos seus sais aceitáveis

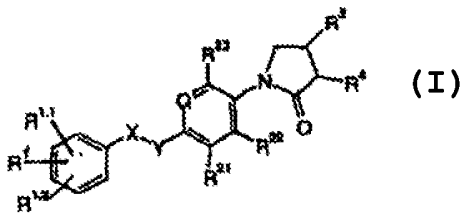
do ponto de vista farmacêutico, para o fabrico de medicamentos para o tratamento e a prevenção de doenças que sejam mediadas pelos inibidores da monoamina oxidase B.

16. S utilização de acordo com a reivindicação 15, em que a doença seja a doença de Alzheimer ou a demência senil.

Lisboa, 12 de Julho de 2010.

RESUMO

"DERIVADOS DE PIRROLIDONA COMO INIBIDORES DE MAOB"



Derivados de 4-pirrolidona racêmicos ou enantiomericamente puros com a fórmula (I), processo para a sua preparação, composições farmacêuticas que contenham os derivados referidos, e a sua utilização na prevenção e no tratamento de uma doença que seja mediada por um inibidor de uma monoamina oxidase, em especial da doença de Alzheimer e da demência senil.