

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

(21) **PI0609061-3 A2**



\* B R P I O 6 0 9 0 6 1 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 14/03/2006  
(43) Data da Publicação: 17/02/2010  
(RPI 2041)

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 207/26 (2010.01)  
A61P 25/00 (2010.01)  
A61K 31/402 (2010.01)

(54) Título: **DERIVADOS DE ÉTER DE 4-PIRROLINOFENILBENZILA PUROS COMO INIBIDORES DE MAOB**

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2005 EP 05 102030.3

(73) Titular(es): F Hoffmann-La Roche AG

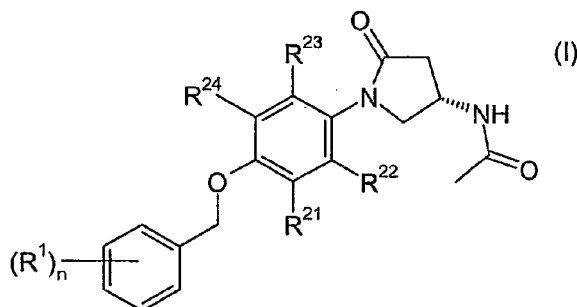
(72) Inventor(es): Bruno Lohri, Stefan Hildbrand, Wolfgang Wostl

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006002314 de 14/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/097270 de 21/09/2006

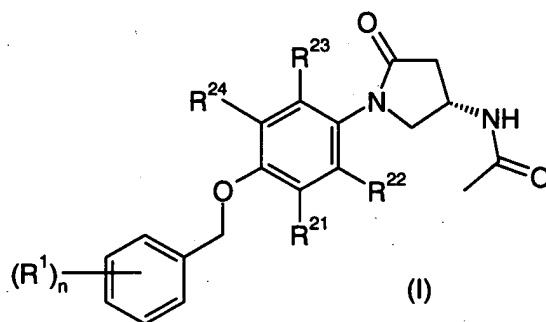
(57) Resumo: DERIVADOS DE ÉTER DE 4-PIRROLINOFENILBENZILA PUROS COMO INIBIDORES DE MAOB. A presente invenção refere-se a um método para preparar derivados de éter de 4-pirrolidinofenilbenzila enantiomericamente puros de fórmula I: em que R<sup>1</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> e n são como definidos na descrição e reivindicações e para intermediários úteis no método da invenção bem como sais dos mesmos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE ÉTER DE 4-PIRROLINOFENILBENZILA PUROS COMO INIBIDORES DE MAOB".

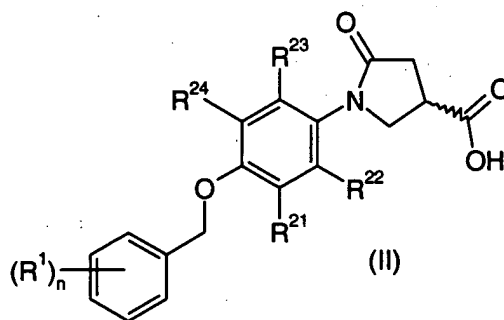
5 A presente invenção refere-se a um método para preparar derivados de éter de 4-pirrolidinofenilbenzila enantiomericamente puros. A invenção também refere-se aos intermediários úteis no método da invenção bem como sais dos mesmos.

10 Mais particularmente, a presente invenção refere-se a um método para preparar derivados de éter de 4-pirrolidinofenilbenzila enantiomericamente puros da Fórmula (I):

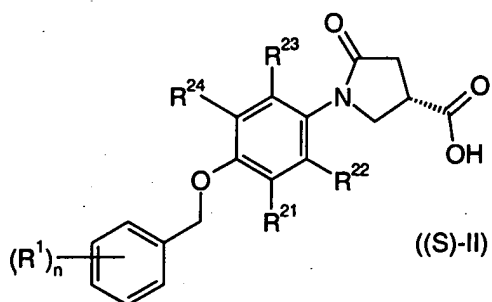


o referido método compreende as etapas:

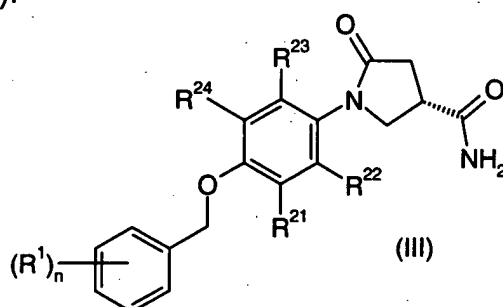
a) resolver um racemato de fórmula (II):



15 do mesmo de fórmula (S)-(II):

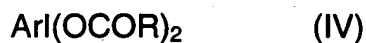


b) converter o enantiômero de fórmula (S)-(II) na amida primária correspondente de fórmula (III):



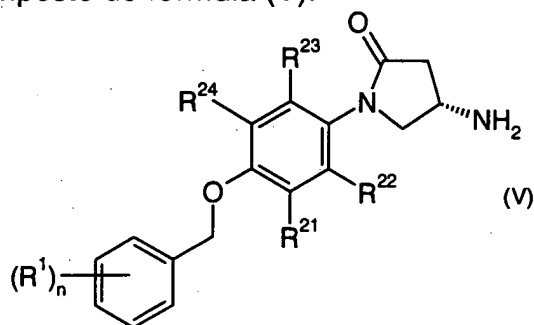
c) ou reagir diretamente o composto de fórmula (III) com um composto de fórmula (IV):

5



na presença de pelo menos ácido acético e/ou anidrido acético a fim de obter o composto de fórmula (I);

d) ou reagir o composto de fórmula (III) com o composto de fórmula (IV) a fim de obter um composto de fórmula (V):



10 e em seguida reagir o composto de fórmula (V) com um agente de acetilação a fim de obter o composto de fórmula (I);

em que nas fórmulas acima,

Ar é uma arila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, nitro, ciano ou C<sub>1-6</sub>-

15 alquila; e

R é C<sub>1-6</sub>-alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênio;

R<sup>1</sup> é halogênio, halogênio-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila, ciano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi ou halogênio-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi;

5 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> e R<sup>24</sup> independentemente um do outro são selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e halogênio; e

n é 0, 1, 2 ou 3.

A preparação de inibidores de MAO-B de fórmula (I) foi anteriormente descrita no WO 2004/026825 cujo requerente é o proprietário. No  
10 entanto, este documento não descreve o processo da invenção. Descobriu-se surpreendentemente que o método original da invenção permite obter os compostos de fórmula (I) com alta produção e pureza.

Os compostos da Fórmula gerais (I) são inibidores de monoamina oxidase B seletiva.

15 Monoamina oxidase (MAO, EC 1.4.3.4) é uma enzima contendo flavina responsável pela desaminação oxidativa de neurotransmissores de monoamina endógenos tal como dopamina, serotonina, adrenalina, ou noradrenalina, e aminas de traço, por exemplo, feniletil-amina, bem como diversos xenobióticos de amina. A enzima existe de duas formas, MAO-A e MAO-  
20 B, codificadas por diferentes genes [Bach e outros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:4934-4938 (1988)] e diferença na distribuição de tecido, estrutura e especificidade de substrato. MAO-A tem afinidade mais elevada serotonina, octopamina, adrenalina, e noradrenalina; ao passo que os substratos naturais para MAO-B são feniletilamina e tiramina. Acredita-se que a dopamina  
25 seja oxidada por ambas isoformas. MAO-B é amplamente distribuída em diversos órgãos incluindo o cérebro [Cesura e Pletscher, Prog. Drug Research 38:171-297 (1992)]. A atividade de MAO-B de cérebro mostra-se aumentar com a idade. Este aumento foi atribuído a gliose associada com envelhecimento [Fowler e outros, J. Neural. Transm. 49:1-20 (1980)]. Adicionalmente,  
30 te, a atividade de MAO-B é significativamente superior no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer [Dostert e outros, Biochem. Pharmacol. 38:555-561 (1989)] e descobriu-se ser altamente expressa em astrócitos em

torno de placas senis [Saura e outros, *Neuroscience* 70:755-774 (1994)]. Neste contexto, desde que a desaminação oxidativa de monoaminas primárias por MAO produza  $\text{NH}_3$ , aldeídos e  $\text{H}_2\text{O}_2$ , agentes com toxicidade estabelecida ou potencial, sugere-se que exista uma razão para o uso de inibidores de MAO-B seletivos para o tratamento de demência e doença de Parkinson. A inibição de MAO-B causa uma redução na inativação de dopamina e assim a prolongação da disponibilidade do neurotransmissor em neurônios dopaminérgicos. Os processos de degeneração associado com a idade e doenças de Alzheimer e Parkinson podem também ser atribuídos ao estresse oxidativo devido à atividade de MAO aumentada e conseqüente formação aumentada de  $\text{H}_2\text{O}_2$  por MAO-B. Portanto, os inibidores de MAO-B podem agir tanto reduzindo a formação de radicais de oxigênio quanto elevando os níveis de monoaminas no cérebro.

Devido à implicação de MAO-B nos distúrbios neurológicos acima mencionados, existe considerável interesse em obter inibidores potentes e seletivos que permitiria o controle sobre esta atividade enzimática. A farmacologia de alguns inibidores de MAO-B conhecidos é, por exemplo, discutida por Bentué-Ferrer e outros, [*CNS Drugs* 6:217-236 (1996)]. Visto que uma limitação maior de atividade inibidora de MAO não seletiva e irreversível é a necessidade de observar precauções dietéticas devido ao risco de induzir uma crise hipertensiva, quando a tiramina dietética é ingerida, bem como o potencial para interações com outras medicações [Gardner e outros, *J. Clin. Psychiatry* 57:99-104 (1996)], estes eventos adversos são de menor envolvimento com inibidores de MAO seletivos e reversíveis, em particular de MAO-B. Desse modo, existe uma necessidade para inibidores de MAO-B com uma alta seletividade e sem os efeitos colaterais adversos típicos de inibidores de MAO irreversíveis com baixa seletividade para a enzima.

As seguintes definições de termos gerais usados aqui aplicam-se independentemente de se os termos em questão aparecem sozinhos ou em combinação. Deve-se observar que quando usadas na especificação e reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", e "o, a" incluem formas plurais a menos que o contexto dite claramente de outros modo.

Nas fórmulas estruturais apresentadas aqui uma ligação em cunha (  $\blacktriangleleft$  ) denota que o substituinte está acima do plano do papel.

Nas fórmulas estruturais apresentadas aqui uma linha pontilhada (  $\cdots$  ) denota que o substituinte está abaixo do plano do papel.

5 O termo "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila ou alquila inferior" usado no presente pedido denota indiferentes resíduos de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada com 1 a 16 átomos de carbono, tais como metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, sec-butila, t-butila, e os similares, preferivelmente com 1 a 3 átomos de carbono. Conseqüentemente, o termo "(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-  
10 alquila" significa um resíduo de hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada com 1 a 3 átomos.

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

"Halogênio-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila" ou "halogênio-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi" significa o resíduo de alquila inferior ou resíduo de alcóxi inferior, respectivamente,  
15 como aqui definido substituído em qualquer posição com um ou mais átomos de halogênio como definido aqui. Exemplos de resíduos de halogenalquila incluem, porém não estão limitados à, 1,2-difluoropropila, 1,2-dicloropropila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, e 1,1,1-trifluoropropila, e os similares. "Halogenioalcóxi" inclui trifluorometilóxi.

20 "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi" significa o resíduo -O-R, em que R é um resíduo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila como definido aqui. Exemplos de radicais de alcóxi incluem, porém não estão limitados a, metóxi, etóxi, isopropóxi, e os similares.

"Sais farmacêuticamente aceitáveis" de um composto significa sais que são farmacêuticamente aceitáveis, que são geralmente seguros,  
25 não tóxicos, e nem biologicamente nem de outros modo indesejável, e que possuem a atividade farmacológica desejada do composto origem. Estes sais são derivados de uma base ou ácido inorgânico ou orgânico. Se possível, os compostos de fórmula (I) podem ser convertidos em sais farmacêuticamente aceitáveis. Deve ser entendido que os sais farmacêuticamente a-  
30 ceitáveis estão incluídos na presente invenção.

A expressão "enantiomericamente puro" denota uma relação enantiomérica do enantiômero de pelo menos 95 : 5, preferivelmente pelo

menos 98 : 2 e ainda mais preferivelmente pelo menos 99.9 : 0.1 com respeito ao enantiômero indesejado. A relação enantiomérica pode ser determinada por HPLC em uma coluna quiral.

5 Deve ser entendido que na etapa a) qualquer agente de resolução adequado diferente de uma enzima pode ser usado. Em certas modalidades da invenção o agente de resolução usado na etapa a) é selecionado do grupo consistindo em (R)-(-)-2-fenilglicinol = (R)-2-amino-2-fenil-etanol, (S)-(+)-2-fenilglicinol, cinconidina, D-fenilalaninol, L-fenilalaninol, (+)-feniletilamina, (1S,2S)-(+)-tiomicamina, (1S,2S)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol, L-fenilefrina, (1S,2R)-(+)-N-metilefedrina, L-prolinol, (R)-(-)-2-amino-1-butanol e (R)-(+)-1-(-naftil)-etilamina. O agente de resolução preferido é (R)-fenilglicinol.

10

Em particular o composto de fórmula (S)-(II) pode ser obtido por diretamente preparando um sal do composto (S)-(II) com um agente de resolução capaz de formar um sal do composto (S)-(II) com o racemato (II).

15

Alternativamente, o composto de fórmula (S)-(II) pode ser obtido indiretamente preparando-se um sal do composto (R)-(II) com um agente de resolução capaz de formar um sal do composto (R)-(II) com o racemato (II) e em seguida remover o composto (R)-(II) do racemato a fim de manter o composto (S)-(II) na mistura de reação.

20

Os preferidos agentes de resolução capazes de formar um sal do composto (S)-(II) com o racemato (II) são (R)-(-)-2-fenilglicinol, cinconidina, D-fenilalaninol, (+)-feniletilamina, (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol, e L-fenilefrina, o agente de resolução mais preferível sendo (R)-(-)-2-fenilglicinol.

25 Os preferidos agentes de resolução capazes de formar um sal do composto (R)-(II) com o racemato (II) são (S)-(+)-2-fenilglicinol, (1S,2S)-(+)-tiomicamina, (1S,2S)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, (1S,2R)-(+)-N-metilefedrina, L-prolinol, (R)-(-)-2-amino-1-butanol e (R)-(+)-1-(-naftil)-etilamina. O agente de resolução preferido é (S)-(+)-2-fenilglicinol.

30 Em certas modalidades da invenção, um solvente pode ser usado na etapa a). Este solvente pode ser selecionado do grupo consistindo em acetona, isopropanol, acetonitrila, tetraidrofurano, 2-butanona, isopropanol,

EtOH e suas misturas com água. O solvente preferido é uma mistura de acetonitrila e água.

Etapa a) do método de acordo com a invenção para resolver um racemato de fórmula (II) a fim de obter diretamente um enantiômero do mesmo de fórmula (S)-(II) pode adequadamente compreender as etapas de:

- a1) preparar uma mistura de reação em um solvente compreendendo o racemato e um agente de resolução capaz de formar um sal do composto (S)-(II) com o racemato (II) a fim de obter um sal do composto (S)-(II);
- a2) isolar o sal do composto (S)-(II) da mistura de reação e liberar o referido composto (S)-(II) de seu sal;
- a3) isolar o composto (R)-(II) restante na mistura de reação de etapa a1);
- a4) racemizar o composto isolado (R)-(II) a fim de obter um racemato reciclado;
- a5) repetir as etapas a1) a a4) quantas vezes quanto necessário, substituindo o racemato pelo racemato reciclado.

Etapa a) do método de acordo com a invenção para resolver um racemato de fórmula (II) a fim de obter indiretamente o enantiômero do mesmo de fórmula (S)-(II) removendo-se o (R)-(II) o enantiômero pode adequadamente compreender as etapas de:

- a1') preparar uma mistura de reação em um solvente compreendendo o racemato (II) e um agente de resolução capaz de formar um sal do composto (R)-(II) com o racemato (II) a fim de obter um sal do composto (R)-(II);
- a2') isolar o sal do composto (R)-(II) da mistura de reação e liberar o referido composto (R)-(II) de seu sal;
- a3') isolar o composto (S)-(II) restante na mistura de reação de etapa a1');
- a4') racemizar o composto isolado (R)-(II) a fim de obter um racemato reciclado;
- a5') repetir as etapas a1') a a4') tantas vezes quanto ne-

cessário, substituindo o racemato pelo racemato reciclado.

Etapas a2) a a4) e a2') a a4') podem ser realizadas empregando-se equipamentos e métodos convencionais, por exemplo, extração, cristalização, filtração, etc.

5 Em certas modalidades da invenção, a conversão do enantiômero de fórmula (S)-(II) na amida primária correspondente de fórmula (III) de acordo com a etapa b) pode ser realizada empregando-se 1,1'-carbonildiimidazol e uma fonte de amônia, por exemplo, amônia aquosa ou acetato de amônio.

10 Em certas modalidades da invenção, a conversão do enantiômero de fórmula (S)-(II) na amida primária correspondente de fórmula (III) de acordo com a etapa b) pode ser realizada empregando-se N-metilmorfolina, cloroformiato de etila e uma fonte de amônia, por exemplo, amônia gasosa.

Um solvente pode ser usado na etapa b), por exemplo, tetraidrofurano (THF). O composto resultante de fórmula (III) pode então ser isolado e purificado empregando-se equipamentos e métodos convencionais tais como concentração em vácuo, diluição, extração, precipitação, filtração, etc.

Na etapa c) compostos preferidos de fórmula (IV):



20 são aqueles em que Ar é fenila não substituída e R é Me, CF<sub>3</sub> ou Cl<sub>3</sub> ou CCl<sub>3</sub> por exemplo, (diacetoxiiodo)benzeno.

Etapas c) e d) de acordo com o método da invenção representam ambas alternativas para obter o composto de fórmula (I) partindo do composto de fórmula (III).

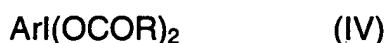
25 Etapa c) é uma alternativa de uma etapa compreendendo reagir o composto de fórmula (III) com o composto de fórmula (IV) na presença de pelo menos ácido acético e/ou anidrido acético, que diretamente induz ao composto de fórmula (I).

30 Em uma modalidade de etapa c), a reação do composto de fórmula (III) com o composto de fórmula (IV) é realizada na presença de pelo menos ácido acético. Em outra modalidade de etapa c), a reação do composto de fórmula (III) com o composto de fórmula (IV) é realizada na presen-

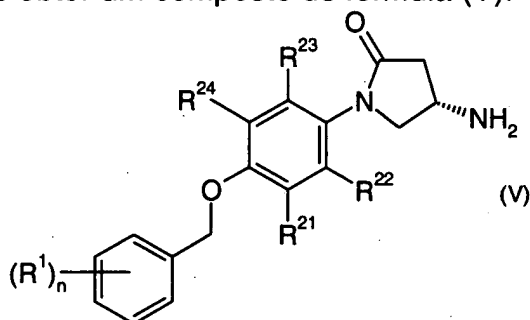
ça de pelo menos anidrido acético. Em ainda outra modalidade de etapa c), a reação do composto de fórmula (III) com o composto de fórmula (IV) é realizada na presença de pelo menos ácido acético e anidrido acético.

O composto de fórmula (I) pode então ser isolado e purificado empregando-se equipamentos e métodos convencionais, por exemplo, usando-se extração, filtração, destilação, cristalização convencional, etc.

Etapa d) é uma alternativa de duas etapas compreendendo a Fórmula (III) com um composto de fórmula (IV):



em que Ar e R são como acima definidos,  
a fim de obter um composto de fórmula (V):



e em seguida reagir o composto de fórmula (V) com um agente de acetilação a fim de obter o composto de fórmula (I).

Em certas modalidades da invenção de etapa d) de acordo com a invenção, o composto de fórmula (IV) é (diacetoxiiodo)benzeno: (PhI(OAc)<sub>2</sub>).

Em certas modalidades da invenção de etapa d) de acordo com a invenção, os agentes de acetilação podem ser anidrido acético (Ac<sub>2</sub>O) ou cloreto de acetila.

Em certas modalidades da invenção, a etapa d) pode ser realizada em um solvente adequado, por exemplo, em tetraidrofurano (THF) com água, por exemplo, em uma relação de cerca de 1 : 1.

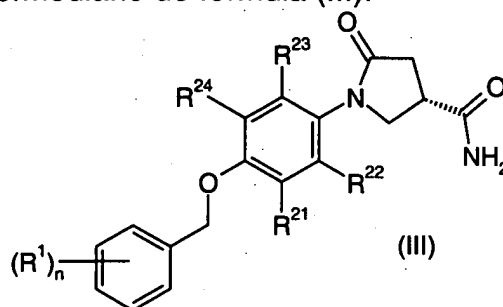
O composto de fórmula (I) pode em seguida ser isolado e purificado empregando-se equipamentos e métodos convencionais.

O racemato de fórmula (II) pode ser preparado como descrito no WO 2004/026825, o conteúdo do qual está incorporado aqui por referência.

A invenção, portanto, abrange os seguintes novos intermediários envolvidos no método da invenção:

- os sais do composto de fórmula (S)-(II) com um agente de resolução selecionado do grupo consistindo em (R)-(-)-2-fenilglicinol, cinconidina, D-fenilalaninol, (+)-feniletilamina, (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol, e L-fenilefrina, o agente de resolução mais preferido sendo (R)-(-)-2-fenilglicinol .

- e o intermediário de fórmula (III):



em que  $R^1$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$  e  $n$  são como definidos aqui acima.

10 Composto preferido de fórmula (S)-(II) e sais do mesmo com os agentes de resolução acima relacionados são aqueles compostos em que:

$R^1$  é 3-flúor;

$R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  e  $R^{24}$  são hidrogênio; e

$n$  é 1.

15 Intermediário preferido de fórmula (III) são aqueles compostos em que:

$R^1$  é 3-flúor;

$R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  e  $R^{24}$  são hidrogênio; e

$n$  é 1.

20 Em uma certa modalidade do método de acordo com a invenção, o racemato (II) é ácido (RS)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico, (S)-(II) é ácido (S)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico, o composto de fórmula (III) é amida de ácido (S)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico empregando-se 1,  
25 1'-carbonildiimidazol, o composto de fórmula (V) é (S)-4-amino-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-pirolidin-2-ona e o composto de fórmula (I) é (S)-N-{1-[4-(3-

flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidin-3-il]-acetamida.

Os compostos de fórmula (I) são, como anteriormente mencionados aqui acima, inibidores de monoamina oxidase B e podem ser usados para o tratamento e prevenção de doenças em que os inibidores de MAO-B podem ser benéficos. Estas incluem distúrbios neurológicos agudos e crônicos, distúrbios cognitivos e déficits de memória. Distúrbios neurológicos tratáveis são, por exemplo, processos degenerativos traumáticos ou crônicos do sistema nervoso, tal como doença de Alzheimer, outros tipos de demência, comprometimento cognitivo mínimo ou doença de Parkinson. Outras indicações incluem doenças psiquiátricas tais como depressão, ansiedade, ataque de pânico, fobia social, esquizofrenia, distúrbios alimentares e metabólicos tal como obesidade, bem como a prevenção e tratamento de síndromes de abstinência induzidas por abuso de álcool, nicotina e outras drogas do vício. Outras indicações tratáveis podem ser neuropatia periférica causada por quimioterapia de câncer (WO 97/33.572), síndrome de deficiência de recompensa (WO 01/34.172), ou o tratamento de esclerose múltipla (WO 96/40.095), e outras doenças neuroinflamatórias.

Os compostos de fórmula (I) são especialmente úteis para o tratamento ou prevenção de doença de Alzheimer e demência senil.

A atividade farmacológica dos compostos foi testada empregando-se o seguinte método:

os cDNAs codificando MAO-A e MAO-B humanos foram transitoriamente transferidos em células EBNA empregando-se o procedimento descrito por Schlaeger e Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]. Após transfecção, as células foram homogenizadas por meio de um homogenizador Polytron em 20 mM de tampão Tris HCl, pH 8,0, contendo 0,5 mM de EGTA e 0,5 mM de fluoreto de fenilmetanossulfonila. As membranas celulares foram obtidas por centrifugação em 45,000 xg, após duas etapas de enxágüe com 20 mM de tampão Tris HCl, pH 8,0, contendo 0,5 mM de EGTA, as membranas foram eventualmente ressuspensas no tampão acima e as alíquotas armazenadas a -80°C até o uso.

A atividade enzimática de MAO-A e MAO-B foi ensaiada em pla-

cas de 96 cavidades empregando-se um ensaio espectrofotométrico adaptado do método descrito por Zhou e Panchuk-Voloshina [Analytical Biochemistry 253:169–174 (1997)]. Resumidamente, as alíquotas de membrane foram incubadas em 0,1 M de tampão de fosfato de potássio, pH 7,4, durante 30 minutos a 37°C contendo diferentes concentrações dos compostos. Após este período, a reação enzimática foi iniciada pela adição da triamina de substrato de MAO juntamente com 1 U/ml de rábano picante peroxidase (Roche Biochemicals) e 80 µM de *N*-acetil-3,7-diidroxifenoxazina (Amplex Red, Molecular Probes). As amostras também foram incubadas durante 30 minutos a 37°C em um volume final de 200 µl e a absorvência foi então determinada em um comprimento de onda de 570 nm empregando-se uma leitora de placa SpectraMax (Dispositivos Moleculares). Absorvência de base (não específica) foi determinada na presença de 10 µM de clorgilina para MAO-A ou 10 µM de L-deprenila para MAO-B. Os valores de IC<sub>50</sub> foram determinados de curvas de inibição obtidas empregando-se nove concentrações inibidoras em duplicidade, por dados de ajustamento para uma equação logística de parâmetro quatro empregando-se um programa de computador.

Os compostos da presente invenção são inibidores de MAO-B específicos. Os valores de IC<sub>50</sub> de compostos preferidos de fórmula (I) como avaliados no ensaio acima descrito estão na faixa de 1 µM ou menos, tipicamente 0,1 µM ou menos, e idealmente 0,02 µM ou menos.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas degelatina macias e duras, soluções, emulsões ou suspensões. Entretanto, a administração pode ser realizada retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções de injeção.

Os compostos de fórmula (I) podem ser processados com veículos inorgânicos ou orgânicos, farmacêuticamente inertes para a produção de preparações farmacêuticas. Lactose, amido de milho ou derivados dos

mesmos, talco, ácido esteárico ou seus sais e os similares podem ser usados, por exemplo, como tais veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas degelatina duras. Veículos adequados para cápsulas degelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gordu-  
5 ras, polióis semi-sólidos e líquidos e os similares; dependendo da natureza da substância ativa nenhum veículo é, entretanto, geralmente requerido no caso no caso de cápsulas de gelatina macias. Veículos adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose e os similares. Adjuvantes, tais como álcoois, poli-  
10 óis, glicerol, óleos vegetais e os similares, podem ser usados para soluções de injeção aquosas de sais solúveis em água de compostos de fórmula I, porém como uma norma não são necessários. Veículos adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gordu-  
ras, polióis semi-líquidos ou líquidos e os similares.

15 Além disso, as preparações farmacêuticas podem conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, colorantes, flavorizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento ou antioxidantes. Elas podem também conter outras substâncias terapeuticamente valiosas.

20 Como anteriormente mencionado, os medicamentos contendo um composto de fórmula (I) e um excipiente terapeuticamente inerte são também um objetivo da presente, como é um processo para a produção de tais medicamentos que compreendem ligar um ou mais compostos de fórmula I e, se desejado, uma ou mais outras substâncias terapeuticamente valio-  
25 sas em uma dosagem galênica formam juntamente com um ou mais veículos terapeuticamente inertes.

A dosagem pode variar dentro de amplos limites e será, é claro, ajustada aos requerimentos individuais em cada caso particular. Em geral, a dosagem eficaz para administração oral ou parenteral está entre 0,01-  
30 20 mg/kg/dia, com uma dosagem 0,1-10 mg/kg/dia sendo preferida para todas as indicações descritas. A dosagem diária para um ser humano adulto pesando 70 kg conseqüentemente situa-se entre 0,7-1400 mg por dia, prefe-

rivelmente entre 7 e 700 mg por dia.

Os seguintes exemplos são fornecidos para a ilustração da invenção. Eles não devem ser considerados como limitantes do escopo da invenção, porém meramente como sendo representativos desta. A abreviação "TA" significa "temperatura ambiente".

#### Exemplo 1

Preparação de ácido *rac*-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (composto de fórmula (II)).

4-(3-flúor-benzilóxi)-fenilamina (31,2g, 144 mmols) foi dissolvido em tolueno (208 mL) e ácido acético (52 mL). Ácido itacônico (18,96g, 144 mmolss) foi adicionado à mistura agitada. A mistura foi aquecida ao refluxo (101°C) e mantida nesta temperatura durante 3 horas. Em resfriamento, o material começando a cristalizar. A 10°C, heptano (125 mL) foi adicionado à suspensão que foi agitada 1 hora a 0°C e filtrada. Os cristais foram lavados com tolueno/tolueno 1:1 e com heptano e secado a vácuo para fornecer o produto bruto (43,2g). O produto bruto foi purificado por tratamento com acetato de isopropila quente para fornecer ácido *rac*-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (40,5g, 86%; HPLC: 99,2% área), ponto de fusão 148-149°C (não cor.).

#### Exemplo 2

Preparação de [(*S*)-(II)] de ácido (*S*)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico incluindo a recuperação do (*R*)-(II) enriquecido indesejado e sua recemização (etapa a) de acordo com a invenção)

a) Preparação do sal do composto de fórmula (*S*)-(II) com (*R*)-(-)-2-fenilglicinol

Ácido *rac*-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (15,0g, 45,6 mmols) foi dissolvido em acetonitrila / água 95:5 (150 mL) a 75°C. Nesta temperatura, uma solução de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (6,25g, 45,6 mmols) em acetonitrila / água 95:5 (10 mL) foi adicionada. A corrente para o banho de aquecimento foi desligada e a cristalização foi iniciada pela adição de alguns cristais de semente. A agitação foi continuada durante 3 horas, enquanto a suspensão lentamente resfriada para temperatura ambiente. Os

cristais foram coletados por filtração, lavados com (40°C) acetonitrila quente e secados a vácuo para fornecer o sal título (9,9g, 47%) em > 99,9 : 0,1 *dr* como determinado por HPLC,  $[\alpha]_D - 4,7$  (c=1, MeOH).

b) Liberação do composto de fórmula (S)-(II) do sal

5 Em um funil de separação, a porção principal do sal acima (8,95g, 19,2 mmols) foi adicionada ao acetato de etila (140 mL). Sob agitação ocasional, água gelada (~100 mL) e ácido sulfúrico a 2n (~25 mL) foi adicionado em várias porções até o pH 2 ser alcançado. A fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (140 mL). As camadas orgânicas  
10 foram lavadas com salmoura diluída, combinadas, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas a um volume de ~40 mL. Heptano (30 mL) foi adicionado à suspensão que foi agitada durante 2 horas a 0°C. Os cristais foram coletados por filtração, lavados com heptano e secados *a vácuo*. Purificação do produto por tratamento com acetato de isopropila quente forneceu o ácido  
15 (S)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (6,37g, 47% de base em ácido racêmico) como cristais brancos, ponto de fusão 157°C. De acordo com a determinação de HPLC, a pureza foi de 100% (área) e a relação enantiomérica >99,9 : 0,1.

c) Isolamento do composto (R)-(II) enriquecido

20 O lica-mãe obtido da isolação do composto de (S)-(II) de sal de fenilglicinol como descrito na seção a) foi concentrado para fornecer um sal de fenilglicinol bruto (11,4g) contendo o composto (R)-(II) enriquecido. Junto com acetato de etila (140 mL) este material foi adicionado à fase aquosa acídica restante da liberação do composto (S)-(II) descrito na seção b). A  
25 fase aquosa resultante após dissolução do sal foi acídica estilada. Após mistura completa a fase aquosa foi separada e extraída com outra porção de acetato de etila (140 mL). As fases orgânicas foram lavadas com cloreto de sódio aquoso meio concentrado, combinadas, secadas sobre sulfato de sódio (75g) e concentradas a um volume de ~40 mL. Heptano (30 mL) foi adicio-  
30 nado à suspensão que foi agitada durante 2 horas a 0°C. Os cristais foram coletados por filtração, lavados com heptano e secados a vácuo para fornecer ácido (R)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico

enriquecido (7,4g, 49% de base em ácido racêmico) como um sólido branco. A pureza do material por HPLC foi 98,8% (área) e a relação enantiomérica (*R*) : (*S*) foi determinada como 91,5 : 8,5.

d) Racemização de um pote do composto (R)-(II) enriquecido

5 O composto (R)-(II) enriquecido (7,4g) obtido como descrito na seção c) foi suspenso em metanol (50 mL). Ao ácido sulfúrico concentrado de suspensão (0,11g) 2,2-dimetoxipropano foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas a 80°C, até o composto (R)-(II) enriquecido ser convertido completamente ao éster de metila como monitorado por HPLC. Após  
10 resfriamento para 5°C, uma solução de 5,4 M de metóxido de sódio em metanol (2,91 mL) diluída com metanol (4 mL) foi adicionado em gotas dentro de 10 minutos. A mistura de reação resultante foi agitada durante 20 horas em temperatura ambiente e em seguida resfriada para 10°C. Nesta temperatura, NaOH a 2n (40 mL) foi adicionado em gotas durante 20 minutos. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e em  
15 seguida concentrada a vácuo até o metanol ser removido. A 10°C, gelo (25g) foi adicionado ao resíduo seguido por adição em gotas de ácido sulfúrico a 2n até o pH 2 ser alcançado. A suspensão resultante foi agitada durante mais uma hora. O produto foi coletado por filtração, lavados com água até  
20 neutralizar e secados a vácuo a 40°C para fornecer ácido *rac*-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (7,1g) como um pó branco. De acordo com a determinação de HPLC, a pureza foi 97,3% (área) e a relação enantiomérica 51,5 : 48,5.

Exemplo 3

25 Resolução empregando-se 0,7 (*R*)-fenilglicinol equivalente (etapa a) de acordo com a invenção)

Sal do composto (S)-(II) com (*R*)-(-)-2-fenilglicinol foi preparado de uma maneira análoga como descrita no Exemplo 2 a) de ácido *rac*-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (5g, 15,2 mmols) em  
30 acetonitrila / água 95:5 (50 mL) empregando-se uma solução de somente 1,46g de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (10,6 mmols, 0,7 eq) em acetonitrila / água 95:5 (3,3 mL). Do sal (3,2g, 45% de base em ácido racêmico) obtido em 99,7

: 0,3 relação diastereomérica o composto (S)-(II) foi liberado e a purificação em uma maneira similar como descrita no Exemplo 2 b) para fornecer ácido (S)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (2,21g, 44% de base em ácido racêmico) em alta pureza (HPLC: 99,4% de área) e com >99,9 : 0,1% *er*.

#### Exemplo 4

Resolução empregando-se 0,6 eq (R)-fenilglicinol

(etapa a) de acordo com a invenção)

a) Preparação de sal do composto (S)-(II) com (R)-(-)-2-fenilglicinol

Sal do composto (S)-(II) com (R)-(-)-2-fenilglicinol foi preparado de uma maneira análoga como descrita no Exemplo 2 a) de ácido *rac*-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (60,00g, 0,182 mol) em uma mistura de acetonitrila (560 mL) e água (34 mL) empregando-se uma solução de somente 15,00g de (R)-(-)-2-fenilglicinol (0,109 mol, 0,6 eq) em uma mistura de acetonitrila (72 mL) e água (6 mL) para fornecer 34,49g (40% de base em ácido racêmico) do sal (*dr* 99,7:0,3).

b) Liberação do composto (S)-(II) do sal

A suspensão do sal acima (33,00g, 70,74 mmols) em água (495 mL) foi tratada a 20-25°C com 55,2g ácido sulfúrico (10%) e a suspensão resultante (pH 1,4-1,7) foi agitada a 20-25°C durante 2-3 horas. Os cristais foram coletados por filtração, lavados com água (2x125 mL) e secados a vácuo para fornecer ácido (S)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (22,94g, 40% de base em ácido racêmico) como cristais brancos. De acordo com a determinação de HPLC, a pureza foi 99,9% (m/m) e a relação enantiomérica 99,7 : 0,3.

#### Exemplo 5

Formulação do sal empregando-se 0,5 equivalente (R)-(-)-2-fenilglicinol

(etapa a) de acordo com a invenção)

Sal do composto (S)-(II) com (R)-(-)-2-fenilglicinol foi preparado de uma maneira análoga como descrita no Exemplo 2 a) de ácido *rac*-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (10g, 30,4 mmols) em acetonitrila / água 95:5 (100 mL) empregando-se uma solução de somente

2,083g de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (15,2 mmols, 0,5 eq) em acetonitrila / água 95:5 (6,7 mL). O sal (5,6g, 39,5% de base em ácido racêmico) foi obtido em 99,8 : 0,2 relação diastereomérica.

#### Exemplo 6

#### 5 Resolução em isopropanol / água (etapa a) de acordo com a invenção)

##### a) Preparação de sal do composto (S)-(II) com (*R*)-(-)-2-fenilglicinol

Ácido *rac*-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (5,0g, 15,2 mmols) foi dissolvido em uma mistura de isopropanol (47,5 mL) e água (2,5 mL) a 75°C. Nesta temperatura, (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (2,08g, 15,2 mmols) foi adicionado. O pó elétrico para o banho de aquecimento foi desligado e cristalização foi iniciada pela adição de alguns cristais de semente. Após 30 minutos o banho de aquecimento foi removido e a agitação foi continuada ao mesmo tempo em que a suspensão foi lentamente resfriada para temperatura ambiente. Após 4 horas, os cristais foram coletados por filtração, lavados com 95% isopropanol aquoso e secados a vácuo para fornecer sal bruto (3,48g) em 96,5 : 3,5 *dr* como determinado por HPLC. O sal bruto foi tratado em isopropanol aquoso a 95% quente para fornecer, após isolamento, o sal título (3,24g, 46%) em 97,9 : 2,1 *dr*.

##### 20 b) Liberação do composto (S)-(II) do sal

O sal acima (3,24g, 6,94 mmols) foi tratado com acetato de etila (50 mL), gelo (10g) e ácido sulfúrico A 2n (4 mL). A fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (20 mL). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura diluída, combinadas, secadas sobre sulfato de sódio (5g) e concentradas. O resíduo (2,21g) foi tratado 20 horas acetato de isopropila de refluxante (8 mL). Após resfriamento, os cristais foram coletados por filtração, lavados com acetato de isopropila (2 x 3 mL) e secados a vácuo para fornecer ácido (*S*)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (2,02g, 40% de base em ácido racêmico) em > 99,9 : 0,1 *er*.

#### 30 Exemplos 7 – 23

Experimentos de resolução empregando-se agentes de resolução alternativos (exemplos alternativos)

(etapa a) de acordo com a invenção)

Sob agitação ácido *rac*-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (100 mg) foi dissolvido em 95% de EtOH aquoso (1 mL) a 50°C. O agente de resolução (1 eq) foi adicionado e a mistura resultante foi lentamente resfriada para temperatura ambiente. A agitação foi continuada durante a noite. Os cristais formados foram isolados por filtração. Em casos em que nenhum cristal apareceu, éter de diisopropila (0,2 mL) foi adicionado e a agitação foi continuada durante algum tempo antes da isolamento dos cristais. Do sal cristalino o ácido livre foi isolado por extração com acetato de etila após acidificação empregando-se ácido sulfúrico diluído. A relação enantiomérica (*S*) : (*R*) como determinada por HPLC em uma coluna quiral e os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1

Agente de resolução	Produção (%) de ácido livre	(S) : (R)	Observações
(S)-(+)-2-fenilglicinol	34	17 : 83	
Cinconidina	65	72 : 28	
D-fenilalaninol	36	69 : 31	
(R)-(+)-1-feniletilamina	28	68 : 32	
(1S,2S)-(+)-tiomicamina	40	33 : 67	
(1S,2S)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol	62	34 : 66	
L-fenilefrina	62	61 : 39	
L-Prolinol	44	43 : 57	
(R)-(-)-2-amino-1-butanol	30	45 : 55	
(1S,2R)-(+)-N-metilefedrina	27	47 : 53	
(+)-deidroabietilamina	10	48 : 52	
Brucina			Nenhum cristal formado
Cinconina			Nenhum cristal formado
D-(+)-norefedrina			Nenhum cristal formado
Quinidina			Nenhum cristal formado
Quinina			Nenhum cristal formado
(-)-Sparteína			Nenhum cristal formado

Exemplos 24 – 33

Experimentos de resolução em vários solventes (incluindo exemplos comparativos)

5 (etapa a) de acordo com a invenção)

Sob agitação ácido *rac*-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico foi dissolvido em solvente quente. O agente de resolução

(1 eq) foi adicionado e a mistura resultante foi lentamente resfriada para temperatura ambiente. A agitação foi continuada durante a noite. Os cristais formados foram isolados por filtração. De uma amostra do sal cristalino o ácido livre foi isolado por extração com acetato de etila após acidificação empregando-se ácido sulfúrico diluído. A relação enantiomérica (*S*) : (*R*) como determinada por HPLC em uma coluna quiral. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados em vários solventes (10 mL / 1g de *rac*-ácido)

Agente de resolução (eq)	Qtde. de <i>rac</i> -ácido (g)	Solvente	Produção de sal (%)	Relação enantiomérica ( <i>S</i> ) : ( <i>R</i> )
( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol (1,0)	1,0	95% de acetona aquosa	50	93 : 7
( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol (1,0)	5,0	95% de isopropanol aquoso	49	97 : 3
( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol (1,0)	1,0	95% de acetonitrila aquoso	39	99,1 : 0,9
( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol (1,0)	1,0	95% de THF aquoso	27	95 : 5
( <i>R</i> )-(-)-2-fenilglicinol (0,55)	1,0	95% de 2-butanona aquosa	32	99,7 : 0,3
Cinconidina (1,0)	0,5	95% de isopropanol aquoso	88	55 : 45

D-fenilalaninol (1,0)	0,5	95% de isopropanol aquoso	66	54 : 46
(1S,2S)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol (1,0)	0,5	95% de isopropanol aquoso	80	45 : 55
(1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol (1,0)	0,2	95% de EtOH aquoso	60	54 : 46
(R)-(+)-1-(-naftil)-etilamina (1,0)	0,5	95% de acetonitrila aquoso	74	46 : 54

#### Exemplo 34

Preparação de (S)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico amida de ácido empregando-se 1,1'-carbonildiimidazol (composto de fórmula (III))

5 (etapa b) de acordo com a invenção)

1,1'-carbonildiimidazol (8,27g, 51,0 mmols) foi suspenso e parcialmente dissolvido em tetraidrofurano (110 mL) a 18°C. Ácido (S)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (14,0g, 42,5 mmols; pureza enantiomérica (S) : (R) = 99,5 : 0,5) foi adicionado como um sólido junto com tetraidrofurano (30 mL) usado para enxágüe. A solução turva, que turvou em uma suspensão branca após 15 minutos, foi agitada 1 hora a 16-20°C e em seguida transferida em uma solução de amônia aquosa a 25% (7,95 mL) em tetraidrofurano (80 mL). A parte final da suspensão branca foi transferida com o auxílio de tetraidrofurano (10 mL) para enxágüe. Após agitação durante 0,5 hora a mistura de reação foi concentrada a vácuo a um volume de ~70 mL e diluída com água (300 mL). Alguns gelos foram adicionados mantendo a temperatura a 20-25°C. O precipitado branco foi coletado por filtração, lavado com água / tetraidrofurano 80:20 e com heptano. Secagem a vácuo a 20-45°C forneceu ácido (S)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico amida (13,5g, 96%) como um sólido branco. A

pureza do material por HPLC foi 96,9% (área) e a relação enantiomérica (*S*) : (*R*) foi determinada como 99,7 : 0,3.

#### Exemplo 35

5 Método alternativo para a preparação de amida de ácido (*S*)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (composto de fórmula (III))  
(etapa b) de acordo com a invenção)

Ao ácido (*S*)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (2,0g, 6,07 mmols; pureza enantiomérica (*S*) : (*R*) >99,9 : 0,1) em tetraidrofurano (40 mL), N-metilmorfolina (676 mg, 6,68 mmols) foi adicionado a 0°C. Após agitação durante 20 minutos, uma solução de cloroformiato de etila (725 mg, 6,68 mmols) foi adicionada em gotas durante 10 minutos, e a agitação a 0°C foi continuada durante mais 20 minutos. Amônia (excesso) foi em seguida burbilhada durante 15 minutos através da suspensão resultante. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada durante 15 minutos. Água (50 mL) foi adicionada, e o tetraidrofurano foi evaporado *a vácuo*. O produto, que precipitou, foi coletado por filtração, lavado com água e éter de metila de terc-butila e secado a 45°C a vácuo para fornecer amida de ácido (*S*)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (1,75g, 88%). A pureza do produto HPLC foi 98,9% (área) e a relação enantiomérica (*S*) : (*R*) foi determinada como 99,8 : 0,2.

#### Exemplo 36

Preparação de (*S*)-4-amino-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-pirolidin-2-ona (composto de fórmula (V))

(etapa d) de acordo com a invenção)

25 Amida de ácido (*S*)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (10,0g, 30,5 mmols; pureza enantiomérica (*S*) : (*R*) = 99,6 : 0,4, preparado empregando-se o método descrito no Exemplo 34) foi suspenso em uma mistura de tetraidrofurano (80 mL) e água (80 mL). Sob agitação (diacetoxiiodo)benzeno (12,75g, 39,6 mmols) foi adicionado em uma porção  
30 a 20°C. A agitação foi continuada e um banho de água foi usado mantendo a temperatura a 20°C. Após um tempo de reação total de 3,5 horas, menos do que 0,5% de material de partida foi deixado de acordo com HPLC. Ao aceta-

to de etila de mistura de reação (100 mL) e ácido metanossulfônico a 1N aquoso (50 mL) foram adicionados. Tetraidrofurano e acetato de etila foram removidos por evaporação a vácuo e outra porção de acetato de etila (100 mL) foi adicionada à mistura residual. O subproduto tipo uréia foi removido por filtração e lavado com alguns acetatos de etila e água. O filtrado foi transferido em um funil separador. A fase aquosa foi separada e extraída com acetato de etila. Cada das fases orgânicas foram lavadas ácido metanossulfônico a 0,1N aquoso (2 x 40 mL). As fases aquosas foram combinadas e o acetato de etila dissolvido foi removido a vácuo. A 0°C o pH foi ajustado para 11 pela adição de NaOH aquoso a 40% frio e gelo. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com água até o filtrado ser neutralizado e secado a vácuo para fornecer (S)-4-amino-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-pirolidin-2-ona (7,0g, 76%), pureza química como determinado por HPLC (área): 98,8%. O produto foi usado para a seguinte etapa sem outra purificação.

#### Exemplo 37

Preparação de (S)-N-{1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidin-3-il}-acetamida (composto de fórmula (I))

(etapa d) de acordo com a invenção)

Em um frasco de reação, (S)-4-amino-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-pirolidin-2-ona (7,0g, 23,3 mmols), preparado com descrito no exemplo anterior, foi carregado junto com diclorometano (70 mL). A 40°C, uma solução de anidrido acético (2,97g, 2,91 mmols) em diclorometano (10 mL) foi adicionada em gotas sob agitação durante 30 minutos. Após um tempo de reação de 1,5 hora, nenhum material de partida foi deixado de acordo com HPLC. Acetona (250 mL) foi adicionada e a mistura foi concentrada a vácuo para um volume de ~ 50 mL. O resíduo foi dissolvido em acetona (250 mL) a 60°C. A solução quente foi tratada com carvão vegetal, a suspensão resultante filtrada e o carvão vegetal lavado com acetona quente. O filtrado foi concentrado a 60°C a um volume de ~50 mL quando o produto começou a cristalizar. Em temperatura ambiente, éter de metila de terc-butila (100 mL) foi adicionado e a suspensão foi mantida nesta temperatura durante a noite.

Os cristais foram coletados por filtração, lavados com éter de metila de terc-butila e secados a vácuo para fornecer (S)-N-{1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidin-3-il}-acetamida (7,0g, 88%) como um pó não totalmente branco. A pureza do material por HPLC foi 99,4% (área) e a relação enantiomérica (S) : (R) foi determinada como >99,9 : 0,1. o resultado das análises elementares (C,H,N,F,O) correspondeu aos valores esperados.

### Exemplo 38

#### Preparação de (S)-N-{1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidin-3-il}-acetamida (composto de fórmula (I))

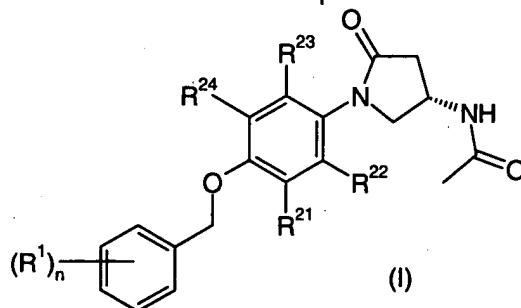
##### 10 (etapa c) de acordo com a invenção)

A uma solução de amida de ácido (S)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico (20,00g, 60,91 mmols), (diacetoxiiodo)benzeno (25,60g, 79,48 mmols) e acetato de sódio (10,00g, 12,19 mmols) em ácido acético (190 mL) foi adicionado anidrido acético (20 mL) e a solução clara foi aquecida a 60°C e agitada nesta temperatura durante 16-20 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e 10% de solução de sulfeto de sódio aquosa (30 mL) foi adicionada em gotas. Água (200 mL) foi em seguida adicionada e a suspensão resultante foi concentrada a 50-60°C e 150-100 mbar. Outra porção de água (200 mL) foi adicionada e a suspensão foi concentrada. Esta foi repetida uma terceira vez com 100 mL água. À suspensão foi em seguida adicionada água (300 mL) e diclorometano (400 mL) e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (3x200 mL). Diclorometano foi em seguida destilado e substituído continuamente por etanol (500 mL) a um volume final de cerca de 300 mL. Esta mistura foi em seguida aquecida em temperatura de refluxo e a solução clara foi tratada com carbono (1,4g). A mistura escura foi filtrada e do filtrado o etanol foi destilado e substituído por 2-butanona (260 mL). A mistura foi aquecida para 75-79°C e agitou nesta temperatura durante 1 hora. Em resfriamento e sementeação o produto partiu para cristalizar a 60°C. A mistura foi resfriada para 0-5° dentro de 2-3 horas e agitada nesta temperatura durante 1-2 horas. Os cristais foram coletados por filtração, lavados com 2-butanona

(80 mL) e secados a vácuo para fornecer 15,79g (75%) do composto título como cristais brancos. De acordo com a determinação de HPLC, a pureza foi 99,0% (m/m) e a relação enantiomérica 99,9 : 0,1.

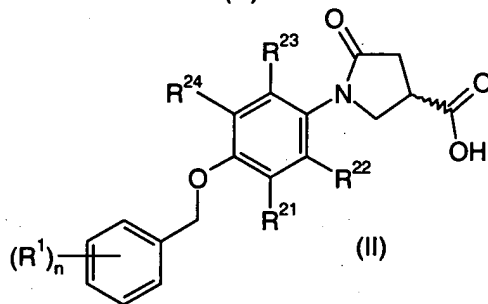
## REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar derivados de éter de 4-pirolidinofenilbenzila enantiomericamente puros da fórmula (I):

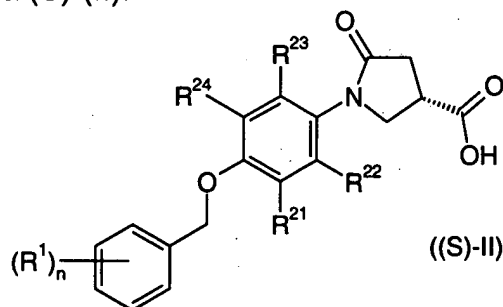


o referido método compreendendo as etapas de:

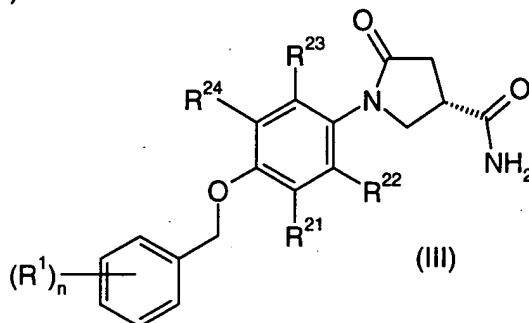
5 a) resolver um racemato de fórmula (II):



com um agente de resolução a fim de obter o (S)-enantiômero do mesmo de fórmula (S)-(II):



b) converter o enantiômero de fórmula (S)-(II) na amida primária correspondente de fórmula (III):



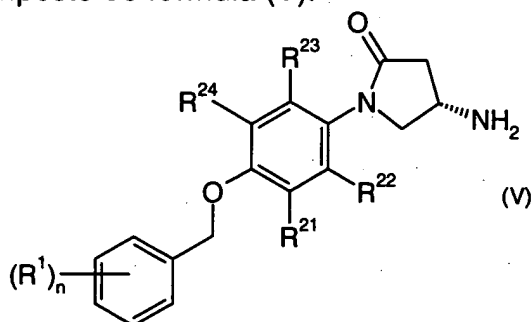
10 c) ou reagir diretamente o composto de fórmula (III) com um composto de

fórmula (IV):



na presença de pelo menos ácido acético e/ou anidrido acético a fim de obter o composto de fórmula (I);

- 5 d) ou reagir o composto de fórmula (III) com o composto de fórmula (IV) a fim de obter um composto de fórmula (V):



e em seguida reagir o composto de fórmula (V) com um agente de acetilação a fim de obter o composto de fórmula (I);

em que nas fórmulas acima,

- 10 Ar é uma arila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, nitro, ciano ou C<sub>1-6</sub>-alquila; e

R é C<sub>1-6</sub>-alquila opcionalmente substituída por um ou mais halogênio;

- 15 R<sup>1</sup> é halogênio, halogênio-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila, ciano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi ou halogênio-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi;

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> e R<sup>24</sup> independentemente um do outro ou são selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e halogênio; e

n é 0, 1, 2 ou 3.

- 20 2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de resolução é selecionado do grupo consistindo em (R)-(-)-2-fenilglicinol, (S)-(+)-2-fenilglicinol, cinconidina, D-fenilalaninol, (+)-feniletilamina, (1S,2S)-(+)-tiomicamina, (1S,2S)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol, L-fenilefrina, (1S,2R)-(+)-N-metilefredina, L-prolinol, (R)-(-)-2-amino-1-butanol e (R)-(+)-1-(-naftila)-etilamina.

- 25 3. Método de acordo com a reivindicação 2, em que o agente de resolução é (R)-(-)-2-fenilglicinol.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que na etapa a) um solvente é usado, o qual é selecionado do grupo consistindo em acetona, isopropanol, acetonitrila, tetraidrofurano, 2-butanona, isopropanol e EtOH.

5 5. Método de acordo com a reivindicação 4, em que o solvente é acetonitrila.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que na etapa b) a conversão do enantiômero de fórmula (S)-(II) na amida primária correspondente de fórmula (III) é realizada empregando-se  
10 1,1'-carbonildiimidazol e uma fonte de amônia.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que a fonte de amônia é selecionada de amônia aquosa ou acetato de amônio.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que na etapa b) a conversão do enantiômero de fórmula (S)-(II) na  
15 amida primária correspondente de fórmula (III) é realizada empregando-se N-metilmorfolina, cloroformiato de etila e uma fonte de amônia.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, em que a fonte de amônia é amônia gasosa.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a  
20 9, em que na etapa b) tetraidrofurano é também usado como um solvente.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que na etapa c) o composto de fórmula (IV) é (diacetoxiido)benzeno.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a  
25 11, em que na etapa d) o composto de fórmula (IV) é (diacetoxiido)benzeno.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que na etapa d) o agente de acetilação é anidrido acético ou cloreto de acetila.

30 14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que na etapa d) tetraidrofurano e água usados em uma relação de 1 : 1 como um solvente.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que o racemato (II) é ácido (RS)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico, (S)-(II) é ácido (S)-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico, o composto de fórmula (III) é amida de ácido

5 (S)

-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidina-3-carboxílico empregando-se 1, 1'-carbonildiimidazol, o composto de fórmula (V) é (S)-4-amino-1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-pirolidin-2-ona e o composto de fórmula (I) é (S)-N-{1-[4-(3-flúor-benzilóxi)-fenil]-5-oxo-pirolidin-3-il}-acetamida.

10

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, em que etapa a) compreende as etapas de:

a1) preparar a mistura de reação em um solvente compreendendo o racemato (II) e um agente de resolução capaz de formar um sal do composto (S)-(II) com o racemato (II) a fim de obter um sal do composto (S)-(II);

15

a2) isolar o sal do composto (S)-(II) da mistura de reação e liberar o referido composto (S)-(II) de seu sal;

a3) isolar o composto (R)-(II) restante na mistura de reação de etapa a1);

20

a4) racemizar o composto isolado (R)-(II) a fim de obter um racemato reciclado;

a5) repetir as etapas a1) a a4) tantas vezes quanto necessário, substituindo o racemato pelo racemato reciclado.

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, em que a etapa a) compreende as etapas de:

25

a1') preparar a mistura de reação em um solvente compreendendo o racemato (II) e um agente de resolução capaz de formar um sal do composto (R)-(II) com o racemato (II) a fim de obter um sal do composto (R)-(II);

30

a2') isolar o sal do composto (R)-(II) da mistura de reação e liberar o referido composto (R)-(II) de seu sal;

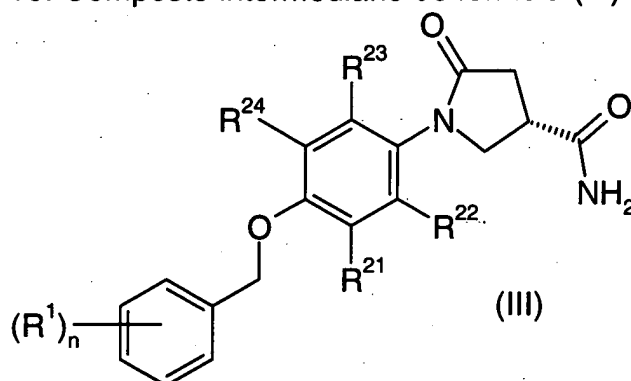
a3') isolar o composto (S)-(II) restante na mistura de reação

de etapa a1');

a4') racemizar o composto isolado (R)-(II) a fim de obter um racemato reciclado;

a5') repetir as etapas a1') a a4') tantas vezes quanto necessário, substituindo o racemato pelo racemato reciclado.

18. Composto intermediário de fórmula (III):



em que

R<sup>1</sup> é halogênio, halogênio-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila, ciano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi ou halogênio-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi;

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> e R<sup>24</sup> independentemente um do outro ou são selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e halogênio; e

n é 0, 1, 2 ou 3.

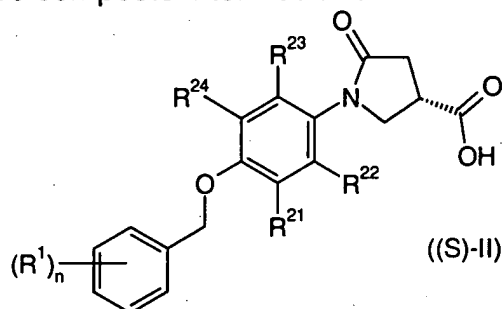
19. Composto intermediário de fórmula (III) de acordo com a reivindicação 18, em que :

R<sup>1</sup> é 3-flúor;

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> e R<sup>24</sup> são hidrogênio; e

n é 1.

20. Sal de composto intermediário de fórmula (S)-(II):



fenilglicinol, cinconidina, D- fenilalaninol, (+)-feniletilamina, (1S, 2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol, e L-fenilefrina;

em que

R<sup>1</sup> é halogênio, halogênio-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquila, ciano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi  
5 ou halogênio-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alcóxi;

R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> e R<sup>24</sup> independentemente um do outro ou são selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e halogênio; e

n é 0, 1, 2 ou 3.

21. Sal de composto intermediário de fórmula (S)-(II) de acordo  
10 com a reivindicação 20, em que:

R<sup>1</sup> é 3-flúor;

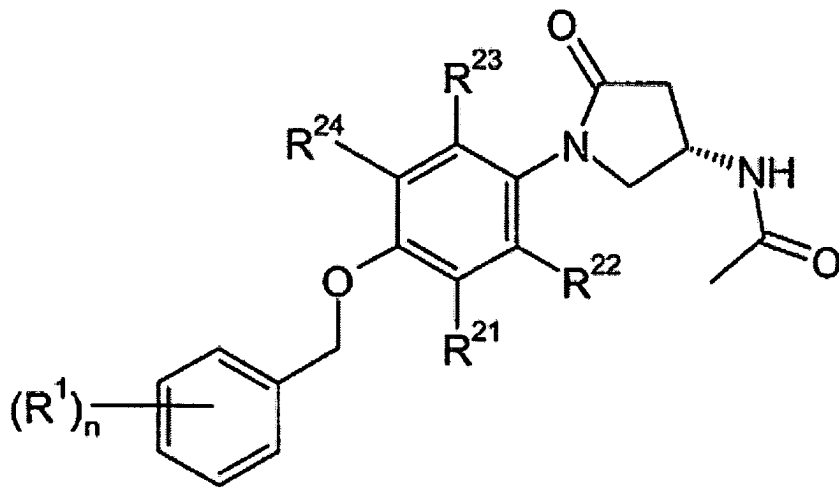
R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> e R<sup>24</sup> são hidrogênio; e

n é 1.

22. Sal de composto intermediário de fórmula (S)-(II) de acordo  
15 com qualquer uma das reivindicações 20 ou 21 com (R)-(-)-2-fenilglicinol.

23. A invenção, como aqui acima descrito.

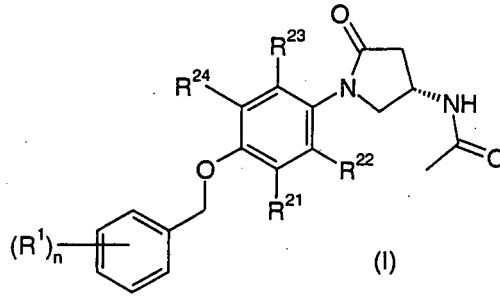
PI 0609061-3



**RESUMO**

Patente de Invenção: "**DERIVADOS DE ÉTER DE 4-PIRROLINOFENIL-BENZILA PUROS COMO INIBIDORES DE MAOB**".

A presente invenção refere-se a um método para preparar derivados de éter de 4-pirrolidinofenilbenzila enantiomericamente puros de fórmula I:



em que R<sup>1</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> e n são como definidos na descrição e reivindicações e para intermediários úteis no método da invenção bem como sais dos mesmos.