

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 738**

51 Int. Cl.:
C07D 207/26 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06707551 .5**
96 Fecha de presentación: **14.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1861363**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54 Título: **MÉTODO DE PREPARACIÓN DE DERIVADOS PUROS DEL 4-PIRROLIDINOFENILBENCIL ÉTER COMO INHIBIDORES DE LA MAOB.**

30 Prioridad:
15.03.2005 EP 05102030

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.02.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**HILDBRAND, Stefan;
LOHRI, Bruno y
WOSTL, Wolfgang**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 373 738 T3

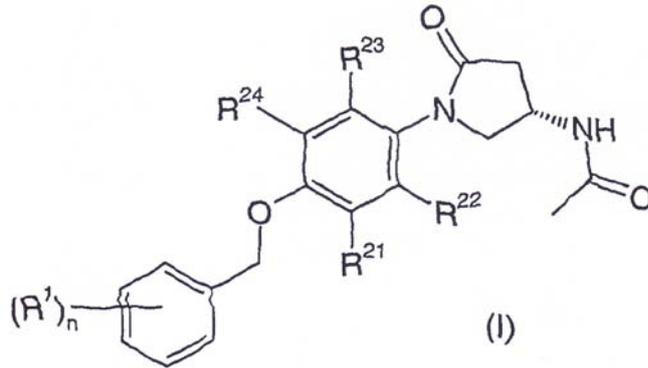
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCION

Método de preparación de derivados puros del 4-pirrolidinofenilbencil éter como inhibidores de la MAOB.

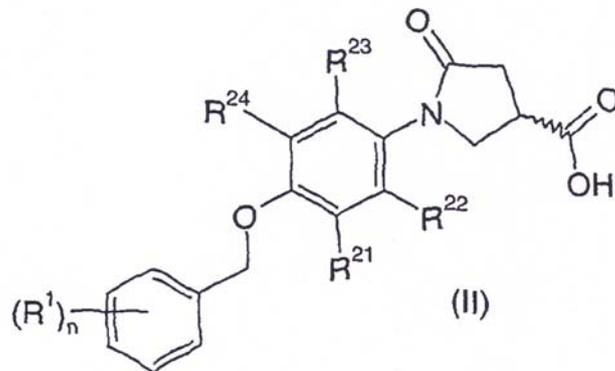
La invención se refiere a un método para la preparación enantioméricamente pura de derivados del 4-pirrolidinofenilbencil éter. La invención se refiere también a productos intermedios, de utilidad en el método de la invención, así como a sales de los mismos.

Más particularmente, la presente invención se refiere a un método para la preparación enantioméricamente pura, de derivados del 4-pirrolidino fenilbencil éter de fórmula (I):

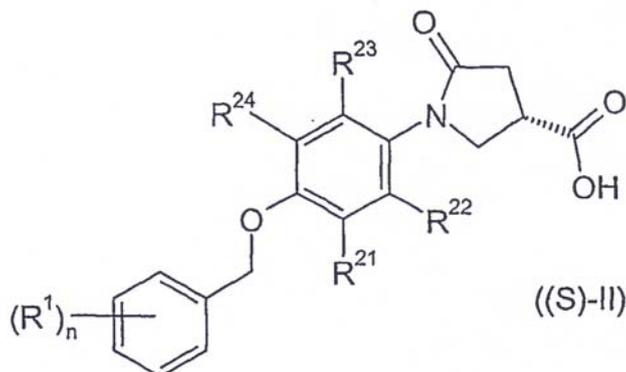


el cual método comprende los pasos de:

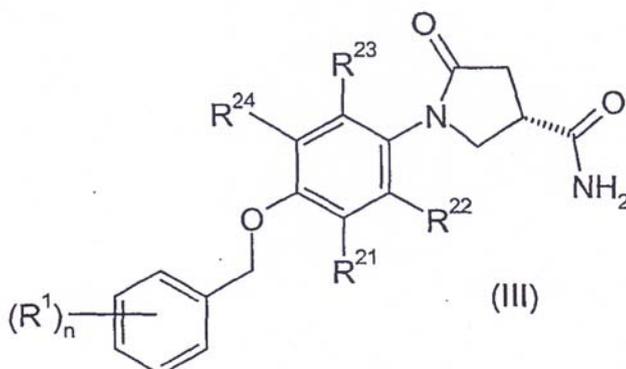
a) desdoblamiento de un racemato de fórmula (II):



con un agente de desdoblamiento con el fin de obtener el enantiómero (S) del mismo, de fórmula (S)- (II) :



b) convirtiendo el enantiómero de fórmula (S)-(II) en la correspondiente amida primaria de fórmula (III):

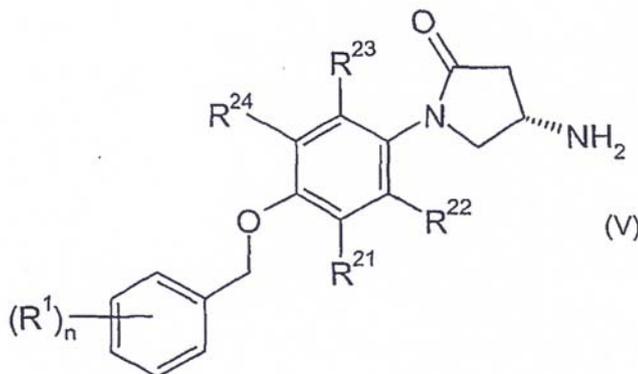


5 c) o bien haciendo reaccionar directamente el compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



en presencia de por lo menos ácido acético y/o anhídrido acético con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I);

10 d) o haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV), con el fin de obtener un compuesto de fórmula (V);



15 y, a continuación, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente acetilante con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I);

en donde en las fórmulas anteriores,

20 Ar es un arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógeno, nitro, ciano, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R¹ es halógeno, halógeno - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

25 R²¹, R²², R²³ y R²⁴ independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y halógeno; y n es 0, 1, 2, ó 3.

30 La preparación de los inhibidores de la MAO-B de fórmula (I) ha sido ya descrita en la solicitud de patente WO 2004/026825 de la cual el solicitante es propietario. Sin embargo, este documento no describe el proceso original de la invención. Además, se ha descubierto sorprendentemente que el método original de la invención permite obtener los compuestos de fórmula (I) con altos rendimientos y pureza.

Los compuestos de fórmula general (I) son inhibidores selectivos de la monoamina oxidasa B.

35 La monoamina oxidasa (MAO, EC 1. 4. 3. 4) es una enzima que contiene flavina y es responsable de la desaminación oxidativa de los neurotransmisores endógenos de monoamina, como por ejemplo la dopamina, la serotonina, la adrenalina, o la noradrenalina, y trazas de aminas, por ejemplo la feniletilamina, así como también un

número de xenobióticos de amina. La enzima existe en dos formas, la MAO-A y la MAO-B, que están codificadas por diferentes genes [Bach et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:4934-4938 (1988)], distintas en la distribución al tejido, estructura y especificidad del sustrato. La MAO-A tiene una mayor afinidad para la serotonina, la octopamina, la adrenalina y la noradrenalina; mientras que los sustratos naturales para la MAO-B son la feniletilamina y la tiramina. La dopamina se cree que se oxida por las dos isoformas. La MAO-B está ampliamente distribuida en varios órganos incluyendo el cerebro [Cesura and Pletscher, Prog. Drug Research 38: 171-297 (1992)]. La actividad de la MAO-B del cerebro parece aumentar con la edad. Este aumento ha sido atribuido a la gliosis asociada con el envejecimiento [Fowler et al., J. Neural Transm. 49: 1-20 (1980)]. Adicionalmente, la actividad de la MAO-B es significativamente mayor en los cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer [Dostert et al., Biochem. Pharmacol. 38:555-561 (1989)] y se ha descubierto que es altamente expresada en los astrocitos alrededor de las placas seniles [Saura et al., Neuroscience 70:755 (1994)]. En este contexto, dado que la desaminación oxidativa por la MAO, de las monoaminas primarias, produce NH_3 , aldehídos y H_2O_2 , agentes con toxicidad establecida o potencial, se ha sugerido que existe una razón para el empleo de los inhibidores selectivos de la MAO-B para el tratamiento de la demencia y de la enfermedad del Parkinson. La inhibición de la MAO-B ocasiona una reducción en la inactivación enzimática de la dopamina y así la prolongación de la disponibilidad del neurotransmisor en las neuronas dopaminérgicas. Los procesos de degeneración asociados con la edad y las enfermedades de Alzheimer y Parkinson pueden atribuirse también al estrés oxidativo debido al aumento de la actividad de la MAO y al consiguiente aumento de formación de H_2O_2 por la MAO-B. Por lo tanto los inhibidores de la MAO-B pueden actuar tanto para reducir la formación de radicales de oxígeno como para elevar los niveles de monoaminas en el cerebro.

Dada la implicación de la MAO-B en los trastornos neurológicos mencionados anteriormente, existe un considerable interés en obtener potentes y selectivos inhibidores que permitirían controlar esta actividad enzimática. La farmacología de algunos inhibidores de la MAO-B ya conocidos, está descrita por ejemplo por Bentué-Ferrer et al., [CNS Drugs 6: 217-236 (1996)]. Mientras una mayor limitación de la actividad inhibidora de la MAO, irreversible y no selectiva, es la necesidad de observar precauciones en la dieta debido al riesgo de inducción de una crisis hipertensiva cuando se ingiere tiramina en la dieta, así como el potencial para interacciones con otras medicaciones [Gardner et al., J. Clin. Psychiatry 57: 99- 104 (1996)], estos sucesos adversos son de menor importancia con inhibidores de la MAO reversibles y selectivos, en particular la MAO-B. Así por lo tanto, existe una necesidad de inhibidores de la MAO-B con una alta selectividad y sin los efectos colaterales adversos típicos de los inhibidores irreversibles de la MAO con una baja selectividad para la enzima.

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente, se aplican respectivamente tanto si los términos en cuestión aparecen solos como si aparecen en combinación. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la forma singular "un" y "el" empleada en la especificación y en las reivindicaciones del apéndice, incluyen también la forma plural, a no ser que el contexto indique claramente otra cosa.

En las fórmulas estructurales presentadas en la presente, un enlace en forma de cuña (\blacktriangleleft) significa que el sustituyente está encima del plano del papel.

En las fórmulas estructurales presentadas en la presente, un enlace en forma de puntos (-----) significa que el sustituyente está debajo del plano del papel.

El término "alquilo inferior o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" empleado en la presente significa indiferentemente una cadena lineal o ramificada saturada de radicales de hidrocarburo que está formada de 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo y similares, de preferencia con 1 a 3 átomos de carbono. En consecuencia, el término "alquilo de 1 a 3 átomos de carbono" significa un radical de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

"Halógeno-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" o "halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono" significa el radical alquilo más bajo o el radical alcoxilo más bajo, respectivamente, como se ha definido en la presente, substituido en cualquier posición con uno o más átomos de halógeno como se ha definido en la presente. Ejemplos de radicales halogenoalquilo incluyen, pero no están limitados a, el 1,2-difluoropropilo, el 1,2 dicloropropilo, el trifluorometilo, el 2, 2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, y 1,1,1-trifluoropropilo, y similares. "Halogenoalcoxilo" incluye el trifluorometiloxilo.

Alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono" significa el radical $-\text{O}-\text{R}$, en donde R es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido en la presente. Ejemplos de radicales alcoxilo incluyen, pero no están limitados al metoxilo, el etoxilo, el isopropoxilo, y similares.

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto, significa aquellas sales que son farmacéuticamente aceptables, y que además, son en general seguras, no tóxicas, y no son indeseables ni biológicamente ni de otra manera, y que poseen la deseada actividad farmacológica del compuesto original. Estas sales se derivan de un ácido o de una base orgánica o inorgánica. Si es posible, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Debe comprenderse que las sales farmacéuticamente aceptables están incluidas en

la presente invención.

La expresión "enantioméricamente puro" significa un ratio enantiomérico del enantiómero deseado, de por lo menos 95 : 5, de preferencia por lo menos 98 : 2 y todavía con mayor preferencia por lo menos 99,9 : 0,1 con respecto al enantiómero no deseado. El ratio enantiomérico puede ser determinado mediante una HPLC sobre una columna quiral.

Debe comprenderse que en el paso a) puede utilizarse cualquier agente de desdoblamiento adecuado distinto de una enzima. En ciertas versiones de la invención, el agente de desdoblamiento empleado en el paso a) se selecciona del grupo formado por (R)-(-)-2-fenilglicinol = (R)-2-amino-2-fenil-etanol, (S)-(+)-2-fenilglicinol, cinchonidina, 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 y R-(+)-1-(naftil)-etilamina. El agente de desdoblamiento preferido es el (R)-fenilglicinol.

En particular, el compuesto de fórmula (S)-(II) puede obtenerse directamente mediante la preparación de una sal del compuesto (S)-(II) con un agente de desdoblamiento capaz de formar una sal del compuesto (S)-(II) con el racemato (II).

Alternativamente, el compuesto de fórmula (S)-(II) puede obtenerse indirectamente mediante la preparación de una sal del compuesto (R)-(II), con un agente de desdoblamiento capaz de formar una sal del compuesto (R)-(II), con el racemato (II), y a continuación, eliminando el compuesto (R)-(II) del racemato con el fin de mantener el compuesto (S)-(II) en la mezcla de reacción.

Agentes de desdoblamiento preferidos capaces de formar una sal del compuesto (S)-(II) con el racemato (II) son la (R)-(-)-2-fenilglicinol, la cinchonidina, el D-fenilalaninol, la (+)-feniletilamina, el (1S, 2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol, y la L-fenilefrina, siendo el agente de desdoblamiento más preferido, el (R)-(-)-2-fenilglicinol.

Los agentes capaces de desdoblamiento, preferidos, capaces de formar una sal del compuesto (R)-(II) con el racemato (II) son la (S)-(+)-2-fenilglicinol, la (1S, 2S)-(+)-tiomicamina, el (1S, 2S)-(+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, la (1S, 2R)-(+)-N-metilefedrina, el L-prolinol, el (R)-(-)-2-amino-1-butanol y la (R)-(+)-1-(naftil)-etilamina. El agente de desdoblamiento preferido es el (S)-(+)-2-fenilglicinol.

En ciertas versiones de la invención puede emplearse un disolvente en el paso a). Este disolvente puede seleccionarse del grupo formado por la acetona, el isopropanol, el acetonitrilo, el tetrahidrofurano, la 2-butanona, el isopropanol, el EtOH y sus mezclas con agua. El disolvente preferido es una mezcla de acetonitrilo y agua.

El paso a) del método, de acuerdo con la invención, para desdoblar un racemato de fórmula (II), con el fin de obtener directamente un enantiómero del mismo, de fórmula (S)-(II), puede comprender adecuadamente los pasos de:

- a1) preparación de una mezcla de reacción en un disolvente que comprende el racemato y un agente de desdoblamiento capaz de formar una sal del compuesto (S)-(II) con el racemato (II) con el fin de obtener una sal del compuesto (S)-(II);
- a2) aislamiento de la sal del compuesto (S)-(II) de la mezcla de reacción y liberación de dicho compuesto (S)-(II) de su sal;
- a3) aislamiento del compuesto (R)-(II) que queda en la mezcla de reacción del paso a1);
- a4) racemización del compuesto aislado (R)-(II) con el fin de obtener un racemato reciclado;
- a5) repetición de los pasos a1) a a4) tantas veces como sea necesario, substituyendo el racemato por el racemato reciclado.

El paso a) del método de acuerdo con la invención para el desdoblamiento de un racemato de fórmula (II) con el fin de obtener indirectamente el enantiómero del mismo de fórmula (S)-(II) por eliminación del enantiómero (R)-(II) puede comprender adecuadamente los pasos de:

- a1') preparación de una mezcla de reacción en un disolvente que comprende el racemato (II) y un agente de desdoblamiento capaz de formar una sal del compuesto (R)-(II) con el racemato (II) con el fin de obtener una sal del compuesto (R)-(II);
- a2') aislamiento de la sal del compuesto (R)-(II) de la mezcla de reacción y liberación de dicho compuesto (R)-(II) de su sal;
- a3') aislamiento del compuesto (S)-(II) que queda en la mezcla de reacción del paso a1');
- a4') racemización del compuesto aislado (R)-(II) con el fin de obtener un racemato reciclado;
- a5') repetición de los pasos a1') a a4') tantas veces como sea necesario, substituyendo el racemato por el racemato reciclado.

Los pasos a2) a a4) y a2') a a4') pueden efectuarse empleando métodos y equipo convencionales, por ejemplo la extracción, la cristalización, la filtración, etc.

En ciertas versiones de la invención, la conversión del enantiómero de fórmula (S)-(II) en la correspondiente amida primaria de fórmula (III) de acuerdo con el paso b), puede realizarse empleando el 1,1'-carbonildiimidazol y una fuente de amoníaco, por ejemplo, amoníaco acuoso o acetato de amonio.

5 En ciertas versiones de la invención, la conversión del enantiómero de fórmula (S)-(II) en la correspondiente amida primaria de fórmula (III) de acuerdo con el paso b) puede efectuarse empleando la N- metilmorfolina, el cloroformiato de etilo y una fuente de amoníaco por ejemplo el amoníaco gaseoso.

10 En el paso b) puede emplearse también un disolvente, por ejemplo el tetrahidrofurano (THF). El compuesto resultante de fórmula (III) puede aislarse y purificarse empleando métodos y equipos convencionales como por ejemplo la concentración *al vacío*, la dilución, la extracción, la precipitación, la filtración, etc.

En el paso c), compuestos preferidos de fórmula (IV):

15
$$\text{ArI(OCOR)}_2 \quad \text{(IV)}$$

son aquellos compuestos en donde Ar es fenilo sin substituir y R es Me, CF₃ ó CCl₃, por ejemplo el (diacetoxiyodo) benceno.

20 Los pasos c) y d) de acuerdo con el método de la invención representan ambos, alternativas para obtener el compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto de fórmula (III).

25 El paso c) es una alternativa de un paso, que comprende la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV) en presencia de por lo menos ácido acético y/o anhídrido acético, el cual conduce directamente al compuesto de fórmula (I).

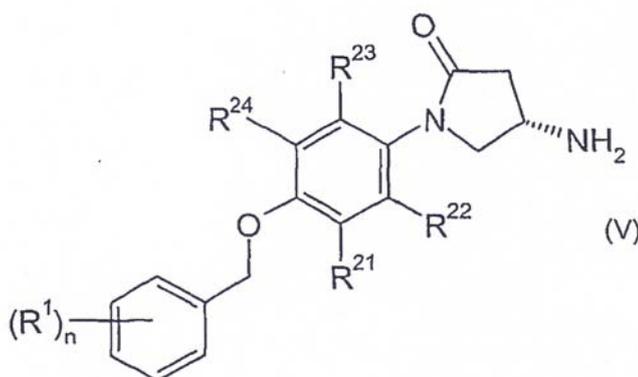
30 En una versión del paso c), la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV) se efectúa en presencia de por lo menos ácido acético. En otra versión del paso c), la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV) se efectúa en presencia de por lo menos anhídrido acético. Todavía en otra versión del paso c), la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV) se efectúa en presencia de por lo menos ácido acético y anhídrido acético.

35 El compuesto de fórmula (I) puede aislarse y purificarse empleando métodos y equipo convencionales, por ejemplo empleando una extracción, una filtración, una destilación, una cristalización, etc., convencionales.

El paso d) es una alternativa de dos pasos que comprende la fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):

$$\text{ArI(OCOR)}_2 \quad \text{(IV)}$$

40 en donde Ar y R son como se ha definido anteriormente, con el fin de obtener un compuesto de fórmula (V):



45 y a continuación, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente acetilante con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I).

50 En ciertas versiones del paso d) de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (IV) es el (diacetoxiyodo)benceno: $(PhI(OAc)_2)$.

En ciertas versiones del paso d) de acuerdo con la invención, los agentes acetilantes pueden ser el anhídrido acético (Ac₂O) ó el cloruro de acetilo.

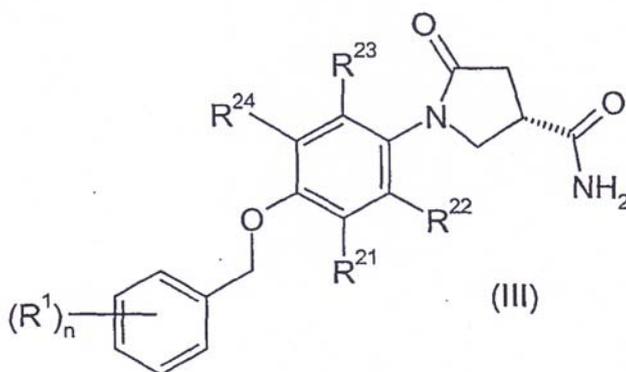
5 En ciertas versiones de la invención, el paso d) puede efectuarse en un disolvente adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano (THF) con agua, por ejemplo en un ratio de aproximadamente 1: 1.

El compuesto de fórmula (I) puede a continuación aislarse y purificarse empleando métodos y equipo convencionales.

10 El racemato de fórmula (II) puede prepararse como se ha descrito en la patente WO 2004/026825, el contenido de la cual se incorpora a la presente como referencia.

La invención por lo tanto abarca los siguientes nuevos productos intermedios implicados en el método de la invención:

- 15 - las sales del compuesto de fórmula (S)-(II) con un agente de desdoblamiento seleccionado del grupo formado por el (R)-(-)-2-fenilglicinol, la cinchonidina, el D-fenilalaninol, la (+)-feniletilamina, el (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indano, y la L-fenilefrina, siendo el agente de desdoblamiento más preferido el (R)-(-)-2-fenilglicinol.
 - y el producto intermedio de fórmula (III):



20 en donde R¹, R²¹, R²², R²³, R²⁴, y n, son como se ha definido anteriormente.

25 Compuestos preferidos de fórmula (S)-(II) y las sales del mismo con los agentes de desdoblamiento citados anteriormente son aquellos compuestos en donde:

- R¹ es 3- flúor;
 R²¹, R²², R²³ y R²⁴ son hidrógeno; y
 n es 1.

30 los productos intermedios preferidos de fórmula (III) son aquellos compuestos en donde

- R¹ es 3- flúor;
 R²¹, R²², R²³ y R²⁴ son hidrógeno; y
 n es 1.

35 En cierta versión del método de acuerdo con la invención, el racemato (II) es el ácido (RS)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico, el (S)-(II) es el ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico, el compuesto de fórmula (III) es la amida del ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico empleando el 1,1'-carbonildiimidazol, el compuesto de fórmula (V) es la (S)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona y el compuesto de fórmula (I) es la (S)-N-{1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida.

45 Los compuestos de fórmula (I) son, como ya se ha mencionado anteriormente, los inhibidores de la monoamino oxidasa B y pueden emplearse para el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales los inhibidores de la MAO-B podrían ser beneficiosos. Estos incluyen los trastornos neurológicos agudos y crónicos, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria. Los trastornos neurológicos tratables son, por ejemplo, los procesos degenerativos traumáticos o crónicos del sistema nervioso, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, otros tipos de demencia, la discapacidad mínima cognitiva o la enfermedad de Parkinson. Otras indicaciones incluyen enfermedades psiquiátricas como por ejemplo la depresión, la ansiedad, los ataques de pánico, la fobia social, la esquizofrenia, los trastornos de la alimentación y los metabólicos como por ejemplo la obesidad, así como la

prevención y el tratamiento de los síndromes de abstinencia inducidos por el abuso de alcohol, nicotina y otras drogas de adicción. Otras indicaciones tratables pueden ser las neuropatías periféricas causadas por la quimioterapia del cáncer (patente WO 97/33.572), síndrome de deficiencia de la recompensa (patente WO 01/34.172), ó el tratamiento de la esclerosis múltiple (patente WO 96/40.095), y otras enfermedades neuroinflamatorias.

Los compuestos de fórmula (I) son especialmente útiles para el tratamiento y prevención de la enfermedad de Alzheimer y de la demencia senil.

La actividad farmacológica de los compuestos se ensayó empleando el siguiente método:

Los cADNs que codifican la MAO-A y la MAO-B humanas fueron transitoriamente transfectadas en células EBNA, empleando el procedimiento descrito por Schlaeger y Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]. Después de la transfección, las células fueron homogeneizadas mediante un homogeneizador Polytron en tampón de Tris HCl 20 mM, de pH 8,0, conteniendo 0,5 mM de EGTA y 0,5 mM de fluoruro de fenilmetansulfonilo. Las membranas de las células fueron obtenidas por centrifugación a 45.000 x g y, después de dos pasos de lavado con tampón de Tris HCl 20 mM, de pH 8,0, conteniendo 0,5 mM de EGTA, las membranas se resuspendieron eventualmente en el tampón anterior y se guardaron alícuotas a -80° C hasta el momento de ser utilizadas.

La actividad enzimática de la MAO-A y de la MAO-B se ensayó en placas de 96 pocillos empleando un ensayo espectrofotométrico adaptado del método descrito por Zhou y Panchuk-Voloshina [Analytical Biochemistry 253: 169-174 (1997)]. En breves palabras, los alícuotas de las membranas se incubaron en tampón de fosfato de potasio 0,1 M, de pH 7,4, durante 30 minutos a 37 °C, conteniendo diferentes concentraciones de los compuestos. Después de este periodo, se puso en marcha la reacción enzimática mediante la adición de tiramina de sustrato de MAO juntamente con 1 U/ml de peroxidasa de rábano silvestre (Roche Biochemicals) y 80 µM de *N*-acetil-3,7-dihidroxifenoxacina (Amplex Red, Molecular Probes). Las muestras fueron además incubadas durante 30 minutos a 37 °C en un volumen final de 200 µl y a continuación se determinó la absorbancia a una longitud de onda de 570 nm empleando un lector de placa SpectraMax (Molecular Devices). La absorbancia (no específica) del fondo se determinó en presencia de 10 µM de clorgilina para la MAO-A ó 10 µM de L-deprenil para la MAO-B. Los valores de IC₅₀ se determinaron a partir de las curvas de inhibición empleando nueve concentraciones de inhibidor por duplicado, mediante el ajuste de datos en una ecuación logística de cuatro parámetros empleando un programa de ordenador.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores específicos de la MAO-B. Los valores del IC₅₀ de los compuestos preferidos de fórmula (I) medidos en el ensayo descrito anteriormente están en el margen de 1 µM ó menos, típicamente, de 0,1 µM ó menos, y de forma ideal, de 0,02 ó menos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden emplearse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos lacados, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también, por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula (I) pueden procesarse con soportes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden emplearse la lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como tales soportes para comprimidos, comprimidos lacados, grageas y cápsulas duras de gelatina. Soportes adecuados para cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares; sin embargo en función de la naturaleza de la substancia activa no son necesarios los soportes habitualmente requeridos en el caso de las cápsulas blandas de gelatina. Soportes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Coadyuvantes como por ejemplo los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales y similares, pueden emplearse para soluciones acuosas para inyecciones de sales solubles en agua de compuestos de fórmula I, pero como regla general no son necesarios. Soportes adecuados para supositorios son por ejemplo los aceites naturales o endurecidos, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Adicionalmente, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras substancias terapéuticamente valiosas.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) y un excipiente terapéuticamente inerte son también un objetivo de la presente invención, así como un proceso para la producción de tales medicamentos, el cual proceso comprende la incorporación de uno o más compuestos de fórmula I y, si se desea, otra u otras substancias terapéuticamente valiosas en una forma de dosificación galénica juntamente con uno o más soportes terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites, y se ajustará por supuesto a los requerimientos individuales de cada caso particular. En general la dosificación efectiva para la administración oral o parenteral está entre 0,01 – 20 mg/kg/día, siendo preferida una dosificación de 0,1 - 10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosificación diaria para un humano adulto con un peso de 70 kg está en consecuencia entre 0,7 y 1400 mg por día, de preferencia entre 7 y 700 mg por día.

Los siguientes ejemplos se proporcionan como ilustración de la invención. No deben ser considerados como limitativos del alcance de la invención, sino meramente como representativos de la misma. La abreviación "RT" significa "temperatura ambiente".

Ejemplo 1

Preparación del ácido *rac*-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (compuesto de fórmula (II))

Se disolvió la 4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina (31,2 g, 144 mmoles), en tolueno (208 ml) y ácido acético (52 ml). Se añadió ácido itacónico (18,96 g, 144 mmoles) a la mezcla en agitación. La mezcla se calentó a reflujo (101 °C) y se mantuvo a esa temperatura durante 3 horas. Al enfriar, el producto empezó a cristalizar. A 10 °C, se añadió heptano (125 ml) a la suspensión, la cual se agitó durante 1 hora a 0 °C y se filtró. Los cristales se lavaron con tolueno/heptano 1 : 1 y con heptano y se secaron *al vacío* para dar el producto crudo (43,2 g). El producto crudo se purificó mediante tratamiento con acetato de isopropilo caliente para dar el ácido *rac*-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (40,5 g, 86%; HPLC: 99,2% del área), p.f. 148-149° C (sin corregir).

Ejemplo 2

Preparación del ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico [(S)-(II)], incluyendo la recuperación del (R)-(II) enriquecido no deseado, y su racemización

(paso a) de acuerdo con la invención)

a) Preparación de la sal de los compuestos de fórmula (S)-(II) con (R)-(-)-2-fenilglicinol

El ácido *rac*-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (15,0 g, 45,6 mmoles) se disolvió en acetonitrilo/agua 95: 5 (150 ml) a 75 °C. A esta temperatura, se añadió una solución de (R)-(-)-2-fenilglicinol (6,25 g, 45,6 mmoles) en acetonitrilo/agua 95: 5 (10 ml). Se desconectó la corriente eléctrica del baño de calefacción, y la cristalización se inició mediante la adición de algunos cristales de siembra. La agitación se continuó durante 3 horas mientras la suspensión se enfriaba lentamente a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetonitrilo caliente (40 °C) y se secaron *al vacío*, obteniéndose la sal del título (9,9 g, 47%) en > 99,9 : 0,1 *dr* determinado mediante HPLC [α]_D - 4,7 (c = 1, MeOH).

b) Liberación del compuesto de fórmula (S)-(II) de la sal

En un embudo de decantación, se añadió la porción principal de la sal anterior (8,95 g, 19,2 mmoles) a acetato de etilo (140 ml). Con agitación ocasional, se añadieron agua de hielo (~100 ml) y ácido sulfúrico 2 N (~25 ml) en varias porciones hasta que se alcanzó un pH 2. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (140 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera diluida, se juntaron, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a un volumen de ~ 40 ml. Se añadió heptano (30 ml) a la suspensión, la cual se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con heptano y se secaron *al vacío*. La purificación del producto mediante tratamiento con acetato de isopropilo caliente proporcionó el ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (6,37 g, 47% respecto al ácido racémico), en forma de cristales de color blanco, p.f. 157 °C. De acuerdo con la determinación por HPLC, la pureza fue del 100 % (área) y el ratio enantiomérico fue > 99,9 : 0,1.

c) Aislamiento del compuesto (R)-(II) enriquecido

Los líquidos madre obtenidos del aislamiento de la sal de fenilglicinol del compuesto (S)-(II) como se describe en la sección a), se concentraron para dar una sal de fenilglicinol cruda (11,4 g) conteniendo el compuesto (R)-(II) enriquecido. Juntamente con el acetato de etilo (140 ml) este material se añadió a la fase acuosa residual de carácter ácido de la liberación del compuesto (S)-(II) descrito en la sección b). La fase acuosa resultante después de la disolución de la sal fue todavía de carácter ácido. Después de mezclar a fondo la fase acuosa, se separó y se extrajo con otra porción de acetato de etilo (140 ml). Las fases orgánicas se lavaron con cloruro de sodio acuoso concentrado a la mitad, se juntaron, se secaron con sulfato de sodio (75 g) y se concentraron a un volumen de ~ 40 ml. Se añadió heptano (30 ml) la cual se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con heptano y se secaron *al vacío* obteniéndose el ácido (R)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (7,4 g, 49% respecto al ácido racémico), en forma de un sólido de color blanco. La pureza del material mediante HPLC fue del 98,8% (área) y el ratio enantiomérico (R) : (S) se determinó como 91,5 : 8,5.

d) Racemización del compuesto (R)-(II) en un solo recipiente

El compuesto (R)-(II) enriquecido (7,4 g) obtenido como se ha descrito en la sección c), se suspendió en metanol (50 ml). A la suspensión se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,11 g) y 2,2-dimetoxipropano. La mezcla se agitó durante 2 horas a 80 °C, hasta que el compuesto (R)-(II) enriquecido se convirtió completamente en el éster metílico, monitorizado mediante HPLC. Después de enfriar a 5 °C, se añadió gota a gota una solución de 5,4 M de metóxido de sodio en metanol (2,91 ml) diluido con metanol (4 ml) en el intervalo de 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y a continuación se enfrió a 10 °C. A esta temperatura se añadió gota a gota NaOH 2N (40 ml) en el intervalo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se concentró *al vacío* hasta que se eliminó el metanol. A 10 °C, se añadió hielo (25 g) al residuo seguido por la adición gota a gota de ácido sulfúrico 2 N hasta que se alcanzó un pH de 2. La suspensión resultante se agitó durante una hora adicional. El producto se recogió por filtración, se lavó con agua hasta reacción neutra y se secó *al vacío* a 40°C obteniéndose el ácido *rac*-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (7,1 g), en forma de un polvo de color blanco. De acuerdo con la determinación por HPLC, la pureza fue del 97,3% (del área) y el ratio enantiomérico 51,5 : 48,5.

Ejemplo 3

Desdoblamiento empleando 0,7 eq (R)-fenilglicinol

(paso a) de acuerdo con la invención)

La sal del compuesto (S)-(II) con (R)-(-)-2-fenilglicinol se preparó de manera análoga a como se ha descrito en el ejemplo 2 a) a partir del *rac*-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (5 g, 15,2 mmoles) en acetonitrilo / agua 95:5 (50 ml) empleando una solución de solamente 1,46 g de (R)-(-)-2-fenilglicinol (10,6 mmoles, 0,7 eq) en acetonitrilo / agua 95:5 (3,3 ml). A partir de la sal (3,2 g, 45% basado sobre el ácido racémico) obtenido en 99,7 : 0,3 de ratio diastereoisomérico, el compuesto (S)-(II) se liberó y purificó de manera similar a la que se ha descrito en el ejemplo 2 b), obteniéndose el ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (2,21 g, 44% basado sobre el ácido racémico), en alta pureza (HPLC: 99,4% del área) y con > 99,9: 0,1% *er*.

Ejemplo 4

Desdoblamiento empleando 0,6 eq de (R)-fenilglicinol

(paso a) de acuerdo con la invención)

a) Preparación de la sal del compuesto (S)-(II) con (R)-(-)-2-fenilglicinol

La sal del compuesto (S)-(II) con (R)-(-)-2-fenilglicinol se preparó de manera análoga a la que se ha descrito en el ejemplo 2 a) a partir del *rac*-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (60,00 g, 0,182 moles) en una mezcla de acetonitrilo (560 ml) y agua (34 ml) empleando una solución de solamente 15,00 g de (R)-(-)-2-fenilglicinol (0,109 moles, 0,6 eq) en una mezcla de acetonitrilo (72 ml) y agua (6 ml) obteniéndose 34,49 g (40% basado sobre ácido racémico) de la sal (*dr* 99,7: 0,3).

b) Liberación del compuesto (S)-(II) a partir de la sal

Una suspensión de la sal anterior (33,00 g, 70,74 mmoles) en agua (495 ml) se trató a 20-25°C con 55,2 g de ácido sulfúrico (10%), y la suspensión resultante (con un pH 1, 4-1,7) se agitó a 20-25°C durante 2-3 horas. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2 x 125 ml) y se secaron *al vacío* obteniéndose el ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (22,94 g, 40% basado sobre el ácido racémico) en forma de cristales de color blanco. De acuerdo con la determinación por HPLC, la pureza fue del 99,9% (m/m) y el ratio enantiomérico fue de 99,7 : 0,3.

Ejemplo 5

Formación de la sal empleando 0,5 eq de (R)-(-)-2-fenilglicinol

(paso a) de acuerdo con la invención)

Se preparó la sal del compuesto (S)-(II) con el (R)-(-)-2-fenilglicinol de una manera análoga a como se ha descrito en el ejemplo 2 a) a partir del ácido *rac*-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (10 g, 30,4 mmoles) en acetonitrilo/agua 95: 5 (100 ml) empleando una solución de solamente 2,083 g de (R)-(-)-2-fenilglicinol (15,2 mmoles, 0,5 eq) en acetonitrilo/agua 95: 5 (6,7 ml). La sal (5,6 g, 39,5% basada sobre el ácido racémico) se obtuvo con el ratio diastereomérico 99,8: 0,2.

Ejemplo 6**Desdoblamiento en isopropanol/agua****5 (paso a) de acuerdo con la invención)****a) Preparación de la sal del compuesto (S)-(II) con el (R)-(-)-2-fenilglicinol**

Se disolvió el ácido *rac*-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (5,0 g, 15,2 mmoles), en una mezcla de isopropanol (47,5 ml) y agua (2,5 ml) a 75 °C. A esta temperatura se añadió el (R)-(-)-2-fenilglicinol (2,08 g, 15,2 mmoles). Se desconectó la corriente eléctrica del baño de calefacción y la cristalización se inició mediante adición de algunos cristales de siembra. Después de 30 minutos, el baño de calefacción se retiró y la agitación se continuó mientras la suspensión se enfriaba lentamente a temperatura ambiente. Después de 4 horas, los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con isopropanol acuoso al 95% y se secaron *al vacío* obteniéndose la sal cruda (3,48 g) en 96,5 : 3,5 *dr*, determinados mediante HPLC. La sal cruda se trató con isopropanol acuoso al 95% caliente, obteniéndose después del aislamiento, la sal del título (3,24 g, 46%) en 97,9 : 2,1 *dr*.

b) Liberación del compuesto (S)-(II) a partir de la sal

La sal anterior (3,24 g, 6,94 mmoles) se trató con acetato de etilo (50 ml), hielo (10 g) y ácido sulfúrico 2N (4 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera diluida, se juntaron, se secaron con sulfato de sodio (5 g) y se concentraron. El residuo (2,21 g) se trató durante 20 horas a reflujo en acetato de isopropilo (8 ml). Después de enfriar, los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con acetato de isopropilo (2 x 3 ml) y se secaron *al vacío* obteniéndose el ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (2,02 g, 40% basado sobre ácido racémico) en > 99,9 : 0,1 *er*.

Ejemplos 7-23**Experimentos de desdoblamiento empleando agentes de desdoblamiento alternativos (ejemplos comparativos)****(paso a) de acuerdo con la invención)**

Bajo agitación, se disolvió el ácido *rac*-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (100 mg) en EtOH acuoso al 95% (1 ml) a 50 °C. Se añadió el agente de desdoblamiento (1 eq), y la mezcla resultante se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante la noche. Los cristales formados se aislaron por filtración. En aquellos casos en que no aparecieron los cristales se añadió diisopropil éter (0,2 ml) y se continuó la agitación durante algún tiempo antes del aislamiento de los cristales. A partir de la sal cristalina se aisló el ácido libre mediante extracción con acetato de etilo después de la acidificación empleando ácido sulfúrico diluido. El ratio enantiomérico (S) : (R) se determinó mediante HPLC sobre una columna quiral y los resultados están mostrados en la tabla 1:

Tabla 1

Agente de desdoblamiento	Rendimiento (%) en ácido libre	(S) : (R)	Comentarios
(S)-(+)-2-fenilglicinol	34	17 : 83	
Cinchonidina	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 : 36	
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	
(+)-deshidroabietilamina	10	48 : 52	
Brucina			No se forman cristales
Cinchonina			No se forman cristales
D-(+)-norefedrina			No se forman cristales
Quinidina			No se forman cristales
Quinina			No se forman cristales
(-)-esparteína			No se forman cristales

Ejemplos 24 – 33**Experimentos de desdoblamiento en varios disolventes (incluyendo ejemplos comparativos)****(paso a) de acuerdo con la invención)**

Se disolvió con agitación, el ácido *rac*-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico, en disolvente caliente. Se añadió el agente de desdoblamiento (1 eq), y la mezcla resultante se enfrió lentamente a temperatura ambiente. La agitación continuó durante la noche. Los cristales formados se aislaron por filtración. A partir de una muestra de sal cristalina se aisló el ácido libre mediante extracción con acetato de etilo después de acidificar empleando ácido sulfúrico diluido. El ratio enantiomérico (S) : (R) se determinó mediante HPLC con una columna quiral. Los resultados están mostrados en la tabla 2.

Tabla 2: Resultados en varios disolventes (10 ml / 1 g de ácido *rac*)

Agente de desdoblamiento (eq)	Cantidad de ácido – <i>rac</i> (g)	Disolvente	Cantidad de sal (%)	Ratio enantiomérico (S) : (R)
(R)-(-)-2-fenilglicinol (1,0)	1,0	Acetona ac. 95%	50	93 : 7
(R)-(-)-2-fenilglicinol (1,0)	5,0	Isopropanol ac. 95%	49	97 : 3
(R)-(-)-2-fenilglicinol (1,0)	1,0	Acetonitrilo ac. 95%	39	99,1 : 0,9
(R)-(-)-2-fenilglicinol (1,0)	1,0	THF ac. 95%	27	95 : 5
(R)-(-)-2-fenilglicinol (0,55)	1,0	Butanona ac. 95%	32	99,7 : 0,3
Cinchonidina (1,0)	0,5	Isopropanol ac. 95%	88	55 : 45
D- fenilalaninol (1,0)	0,5	Isopropanol ac. 95%	66	54 : 46
(1S, 2S)- (+)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol (1,0)	0,5	Isopropanol ac. 95%	80	45: 55
(1S, 2R)- (-)-cis-1-amino-2- indanol (1,0)	0,2	EtOH ac. 95%	60	54 : 36
(R)- (+)-1-(naftil)- etilamina (1,0)	0, 5	Acetonitrilo ac. 95%	74	46 : 54

Ejemplo 34

Preparación de la amida del ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico empleando el 1,1'-carbonildiimidazol (compuesto de fórmula III)

(paso b) de acuerdo con la invención)

Se suspendió y se disolvió parcialmente el 1,1'-carbonildiimidazol (8,27 g, 51,0 mmoles) en tetrahidrofurano (110 ml) a 18 °C, y se añadió el ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (14,0 g, 42,5 mmoles; pureza enantiomérica (S) : (R) = 99,5 : 0,5), en forma de un sólido juntamente con tetrahidrofurano (30 ml) empleado para el enjuague. La solución turbia, la cual se convirtió en una suspensión de color blanco después de 15 minutos, se agitó durante 1 hora a 16-20°C y a continuación se transfirió en una solución agitada de amoníaco acuoso al 25% (7,95 ml) en tetrahidrofurano (80 ml). La última parte de la suspensión de color blanco se transfirió con ayuda de tetrahidrofurano (10 ml) para el enjuague. Después de agitar durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* a un volumen de ~ 70 ml, y se diluyó con agua (300 ml). Se añadió algo de hielo para mantener la temperatura a 20-25°C. El precipitado de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua / tetrahidrofurano 80:20 y con heptano. Se secó *al vacío* a 20-45°C obteniéndose la amida del ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (13,5 g, 96%) en forma de un sólido de color blanco. La pureza del material determinada mediante HPLC fue del 96,9% (del área) y el ratio enantiomérico (S) : (R) se determinó que era de 99,7: 0,3.

Ejemplo 35

Método alternativo para la preparación de la amida del ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (compuesto de fórmula III)

(paso b) de acuerdo con la invención)

Al ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (2,0 g, 6, 07 mmoles; pureza enantiomérica (S) : (R) > 99,9 : 0,1) en tetrahidrofurano (40 ml), se añadió N-metil morfolina (676 mg, 6,68 mmoles), a 0 °C. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de etilo (725 mg, 6,68 mmoles) durante 10 minutos, y la agitación a 0 °C se continuó durante otros 20 minutos. A continuación se borboteó

amoníaco (en exceso) durante 15 minutos a través de la suspensión resultante. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Se añadió agua (50 ml), y el tetrahidrofurano se evaporó *al vacío*. El producto, que precipitó, se recogió mediante filtración, se lavó con agua y *terc*-butilmetil eter y se secó a 45 °C *al vacío* obteniéndose la amida del ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (1,75 g, 88%). La pureza del producto mediante HPLC fue del 98,9% (del área) y el ratio enantiomérico (S) : (R), se determinó que era 99,8: 0,2.

Ejemplo 36

Preparación de la (S)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona (compuesto de fórmula (V))

(paso d) de acuerdo con la invención)

La amida del ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (10,0 g, 30,5 mmoles; con una pureza enantiomérica (S) : (R) = 99,6 : 0,4, preparada empleando el método descrito en el ejemplo 34), se suspendió en una mezcla de tetrahidrofurano (80 ml) y agua (80 ml). Bajo agitación se añadió (diacetoxiyodo)benceno (12,75 g, 39,6 mmoles) de una sola vez a 20 °C. Se continuó la agitación y se empleó un baño maría para mantener la temperatura a 20 °C. Después de un tiempo total de reacción de 3,5 horas, quedó sin reaccionar menos del 0,5% del material de partida, de acuerdo con la HPLC. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (100 ml) y ácido metansulfónico acuoso 1N (50 ml). El tetrahidrofurano y el acetato de etilo se eliminaron por evaporación *al vacío* y otra porción de acetato de etilo (100 ml) se añadió a la mezcla residual. El producto secundario tipo urea se eliminó por filtración y se lavó con algo de acetato de etilo y agua. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Cada una de las fases orgánicas se lavó con ácido metansulfónico acuoso 0,1N (2 x 40 ml). Las fases acuosas se juntaron y el acetato de etilo disuelto se eliminó *al vacío*. A 0 °C el pH se ajustó a 11 mediante la adición de NaOH acuoso frío al 40% y hielo. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua hasta que el filtrado dio pH neutro y se secó *al vacío* obteniéndose la (S)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona (7,0 g, 76%), de una pureza química determinada por HPLC (del área): 98,8%. El producto se empleó para el siguiente paso sin más purificación.

Ejemplo 37

Preparación de la (S)-N-{1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida (compuesto de fórmula (I))

(paso d) de acuerdo con la invención)

En el matraz de reacción se cargó la (S)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona (7,0 g, 23,3 mmoles), preparada como se ha descrito en el ejemplo anterior, juntamente con diclorometano (70 ml). A 40 °C se añadió una solución de anhídrido acético (2,27 g, 29,1 mmoles) en diclorometano (10 ml) gota a gota bajo agitación durante 30 minutos. Después de un tiempo de reacción de 1,5 horas, no quedó nada del material de partida de acuerdo con la HPLC. Se añadió acetona (250 ml) y la mezcla se concentró *al vacío* a un volumen de ~ 50 ml. El residuo se disolvió en acetona (250 ml) a 60 °C. La solución caliente se trató con carbón vegetal, la suspensión resultante se filtró y el carbón vegetal se lavó con acetona caliente. El filtrado se concentró a 60 °C hasta un volumen de ~ 50 ml cuando el producto empezó a cristalizar. A temperatura ambiente se añadió *terc*-butil metil éter (100 ml) y la suspensión se mantuvo a esa temperatura durante la noche. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con *terc*-butil metil éter y se secaron *al vacío* obteniéndose la (S)-N-{1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida (7,0 g, 88%) en forma de un polvo de color blancuzco. La pureza del material mediante HPLC fue del 99,4% (del área) y el ratio enantiomérico (S) : (R) se determinó como > 99,9 : 0,1. El resultado del análisis elemental (C, H, N, F, O) correspondió a los valores esperados.

Ejemplo 38

Preparación de la (S)-N-{1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida (compuesto de fórmula (I))

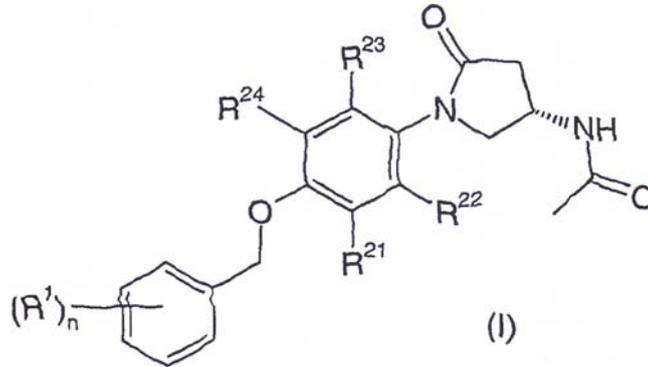
(paso c) de acuerdo con la invención)

A una solución de la amida del ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (20,00 g, 60,91 mmoles), (diacetoxiyodo)benceno (25,60 g, 79,48 mmoles) y acetato de sodio (10,00 g, 12,19 mmoles) en ácido acético (190 ml), se añadió anhídrido acético (20 ml) y la solución transparente se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 16 a 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una solución acuosa al 10% de sulfito de sodio (30 ml). A continuación se añadió agua (200 ml) y la suspensión resultante se concentró a 50-60°C y 150-100 mbars. Se añadió otra porción de agua (200 ml) y la suspensión se concentró. Esto se repitió una tercera vez con 100 ml de agua. A continuación se añadió agua (300 ml) y diclorometano (400 ml) a la suspensión, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (200

- 5 ml). Las capas orgánicas juntas se lavaron con agua (3 x 200 ml). A continuación el diclorometano se separó por destilación y se reemplazó continuamente con etanol (500 ml) hasta un volumen final de aproximadamente 300 ml. Esta mezcla se calentó a continuación a temperatura de reflujo y la solución transparente se trató con carbón (1,4 g). La mezcla de color negro, se filtró y a partir del filtrado se separó por destilación el etanol y se reemplazó por la 2-butanona (260 ml). La mezcla se calentó a 75-79°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después de enfriar y sembrar el producto, empezó la cristalización a 60 °C. La mezcla se enfrió a 0-5° en 2-3 horas y se agitó a esta temperatura durante 1-2 horas. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con 2-butanona (80 ml) y se secaron *al vacío* obteniéndose 15,79 g (75%) del compuesto del título, en forma de cristales de color blanco. De acuerdo con la determinación de la HPLC, la pureza fue del 99,0% (m/m) y el ratio enantiomérico fue de 99,9 : 0,1.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de derivados enantioméricamente puros del 4-pirrolidinilo fenilbencil éter, de fórmula (I):

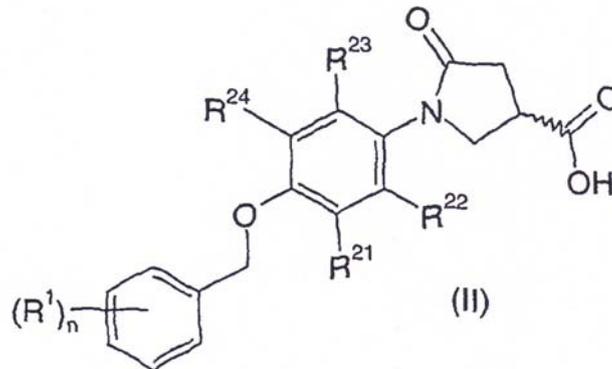


5

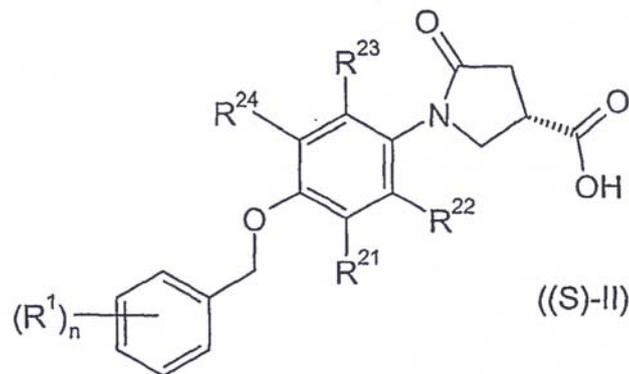
el cual método comprende los pasos de:

a) desdoblamiento de un racemato de fórmula (II):

10

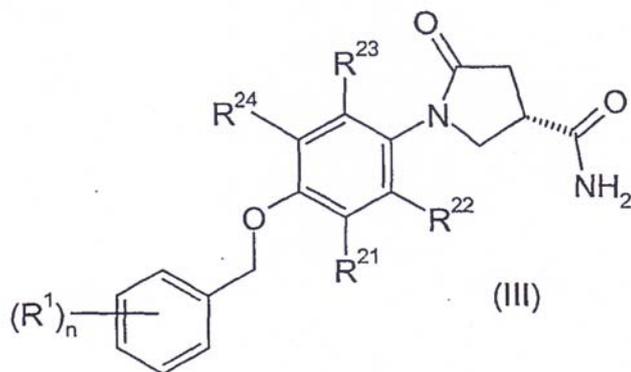


con un agente de desdoblamiento con el fin de obtener el enantiómero (S) del mismo, de fórmula (S)-(II) :



15

b) conversión del enantiómero de fórmula (S)-(II) en la correspondiente amida primaria de fórmula (III):

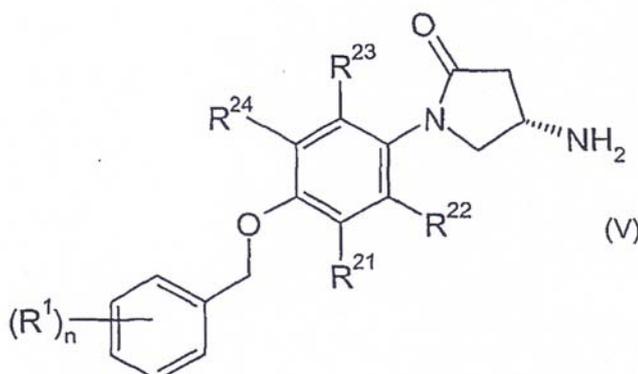


c) ó bien haciendo reaccionar directamente el compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



en presencia de por lo menos ácido acético y/o anhídrido acético con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I);

10 d) ó haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV) con el fin de obtener un compuesto de fórmula (V) :



15 y a continuación, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un agente acetilante con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I);

en donde en las fórmulas anteriores,

20 Ar es un arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halógeno, nitro, ciano, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R¹ es halógeno, halógeno - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

25 R²¹, R²², R²³ y R²⁴ independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y halógeno; y n es 0, 1, 2, ó 3.

30 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de desdoblamiento se selecciona entre el grupo formado por (R)-(-)-2-fenilglicinol, (S)-(+)-2-fenilglicinol, cinchonidina, 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-metilefedrina, L-prolinol, (R)-(-)-2-amino-1-butanol y (R)-(+)-1-(1-naftil)-etilamina.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el agente de desdoblamiento es el (R)-(-)-2-fenilglicinol.

35 4. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde en el paso a) se emplea un disolvente seleccionado entre el grupo formado por acetona, isopropanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 2-butanona,

isopropanol y EtOH.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el disolvente es el acetonitrilo.

5 6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde en el paso b) la conversión del enantiómero de fórmula (S)-(II) en la correspondiente amida primaria de fórmula (III) se efectúa empleando el 1,1'-carbonildiimidazol y una fuente de amoníaco.

10 7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la fuente de amoníaco se selecciona entre el amoníaco acuoso y el acetato de amonio.

15 8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde en el paso b) la conversión del enantiómero de fórmula (S)-(II) en la correspondiente amida primaria de fórmula (III) se efectúa empleando la N-metilmorfolina, el cloroformiato de etilo y una fuente de amoníaco.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la fuente de amoníaco es el amoníaco gaseoso.

20 10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde en el paso b) se emplea de nuevo el tetrahidrofurano como disolvente.

11. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde en el paso c) el compuesto de fórmula (IV) es el (diacetoxiyodo)benzeno.

25 12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde en el paso d) el compuesto de fórmula (IV) es el (diacetoxiyodo)benzeno.

13. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde en el paso d) el agente de acetilación es el anhídrido acético o el cloruro de acetilo.

30 14. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde en el paso d) se emplean el tetrahidrofurano y agua en un ratio de 1 : 1 como disolvente.

35 15. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el racemato (II) es el ácido (RS)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico, el (S)-(II) es el ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico, el compuesto de fórmula (III) es la amida del ácido (S)-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico, empleando el 1,1'-carbonildiimidazol, el compuesto de fórmula (V) es la (S)-4-amino-1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-pirrolidin-2-ona, y el compuesto de fórmula (I) es la (S)-N-{1-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-il}-acetamida.

40 16. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el paso a) comprende los pasos de:

45 a1) preparación de una mezcla de reacción en un disolvente que comprende el racemato (II) y un agente de desdoblamiento capaz de formar una sal del compuesto (S)-(II) con el racemato (II) con el fin de obtener una sal del compuesto (S)-(II);

a2) aislamiento de la sal del compuesto (S)-(II) de la mezcla de reacción y liberación de dicho compuesto (S)-(II) de su sal;

50 a3) aislamiento del compuesto (R)-(II) residual en la mezcla de reacción del paso a1);

a4) racemización del compuesto aislado (R)-(II) con el fin de obtener un racemato reciclado;

a5) repetición de los pasos a1) a a4) tantas veces como sea necesario, para reemplazar el racemato por el racemato reciclado.

55 17. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el paso a) comprende los pasos de:

60 a1') preparación de una mezcla de reacción en un disolvente que comprende el racemato (II) y un agente de desdoblamiento capaz de formar una sal del compuesto (R)-(II) con el racemato (II) con el fin de obtener una sal del compuesto (R)-(II);

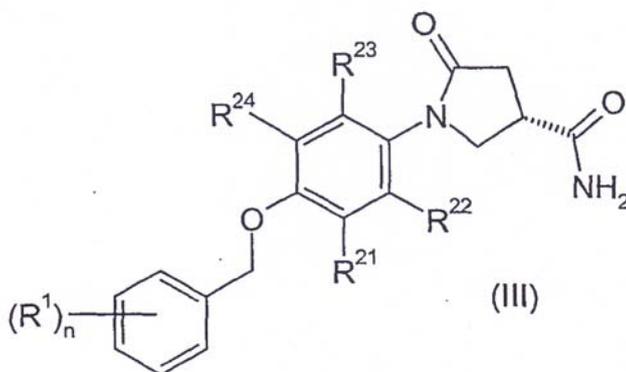
a2') aislamiento de la sal del compuesto (R)-(II) de la mezcla de reacción y liberación de dicho compuesto (R)-(II) de su sal;

a3') aislamiento del compuesto (S)-(II) residual en la mezcla de reacción del paso a1');

a4') racemización del compuesto aislado (R)-(II) con el fin de obtener un racemato reciclado;

65 a5') repetición de los pasos a1') a a4') tantas veces como sea necesario, para reemplazar el racemato por el racemato reciclado.

18. Un compuesto intermedio de fórmula (III):



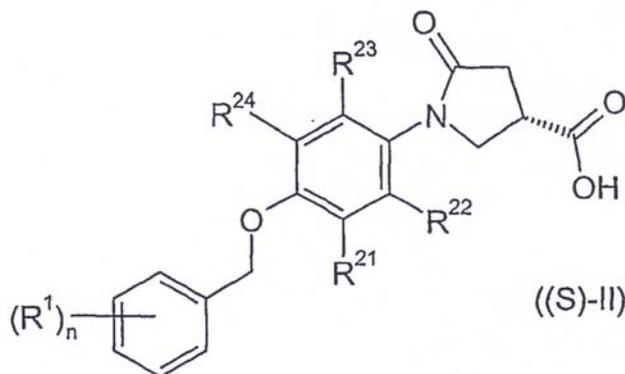
en donde

5 R^1 es halógeno, halógeno - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;
 R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} independientemente entre sí, se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y halógeno; y
 n es 0, 1, 2, ó 3.

10 19. El compuesto intermedio de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 18, en donde:

15 R^1 es 3-flúor;
 R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son hidrógeno; y
 n es 1.

20. Una sal del compuesto intermedio de fórmula (S)-(II):



20 con una sal seleccionada del grupo formado por (R)-(-)-2-fenilglicinol, cinchonidina, D-fenilalaninol, (+)-feniletilamina, (1S, 2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol y L-fenilefrina; en donde

25 R^1 es halógeno, halógeno - alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;
 R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} independientemente entre sí se seleccionan del grupo formado por hidrógeno y halógeno; y
 n es 0, 1, 2, ó 3.

21. La sal del compuesto intermedio de fórmula (S)-(II) de acuerdo con la reivindicación 20, en donde:

30 R^1 es 3-flúor;
 R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son hidrógeno; y
 n es 1.

22. La sal del compuesto intermedio de fórmula (S)-(II), de acuerdo con una de las reivindicaciones 20 ó 21, con (R)-(-)-2-fenilglicinol.