

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.07.07	(73) Titular(es): PIRAMAL LIFE SCIENCES LIMITED PIRAMAL TOWER, GANPATRAO KADAM PARK, LOWER PAREL, MAHARASHTRA 400 013 MUMBAI	IN
(30) Prioridade(s):		
(43) Data de publicação do pedido: 2009.04.01		
(45) Data e BPI da concessão: 2011.07.27 174/2011	(72) Inventor(es): MEENAKSHI SIVAKUMAR MANOJ SHUKLA PRAMOD KUMAR JADHAV AJIT BORHADE	IN IN IN IN
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA	PT

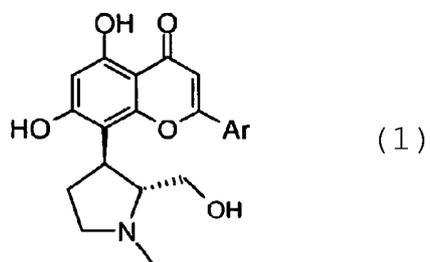
(54) Epígrafe: **SÍNTESE ENANTIOSELECTIVA DE PIRROLIDINAS SUBSTITUÍDAS COM FLAVONAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UMA SÍNTESE ENANTIOSELECTIVA DO ENANTIÓMERO (+)-TRANS DE PIRROLIDINAS SUBSTITUÍDAS COM FLAVONAS, REPRESENTADO PELA FÓRMULA I OU RESPECTIVOS SAIS, QUE SÃO INIBIDORES DE QUINASES DEPENDENTES DE CICLINA E PODEM SER UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DESORDENS PROLIFERATIVAS COMO O CANCRO, EM QUE AR POSSUI O SIGNIFICADO INDICADO NAS REIVINDICAÇÕES.

RESUMO**"Síntese enantiosseletiva de pirrolidinas substituídas com flavonas"**

A presente invenção refere-se a uma síntese enantiosseletiva do enantiómero (+)-*trans* de pirrolidinas substituídas com flavonas, representado pela fórmula I ou respectivos sais, que são inibidores de quinases dependentes de ciclina e podem ser utilizados no tratamento de desordens proliferativas como o cancro, em que Ar possui o significado indicado nas reivindicações.

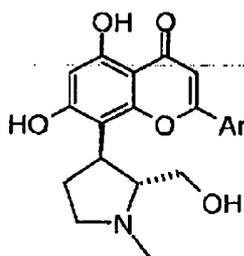


DESCRIÇÃO**"Síntese enantiosselectiva de pirrolidinas substituídas com flavonas"****CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a uma síntese enantiosselectiva de um intermediário utilizado na síntese do enantiómero (+)-*trans* de pirrolidinas substituídas com flavonas, representado pelos compostos de Fórmula 1 ou respectivos sais, que são inibidores de quinases dependentes de ciclina e podem ser utilizados no tratamento de desordens proliferativas como o cancro.

ANTERIORIDADE DA INVENÇÃO

As quinases dependentes de ciclina (Cdks) são enzimas essenciais para o controlo da progressão do ciclo celular. Prevê-se que os inibidores de quinases dependentes de ciclina possuam utilidade terapêutica contra uma grande variedade de doenças proliferativas, especialmente o cancro. Como resultado disto, as CDKs foram direccionadas para o desenvolvimento de fármacos e foram identificadas e estudadas várias pequenas moléculas inibidoras de CDKs. Os inibidores de complexos ciclina/CDK representados pela seguinte Fórmula 1 geral;

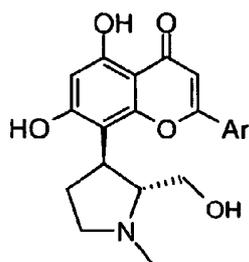
**Fórmula 1**

em que Ar é definido na descrição detalhada;

foram descritos no Pedido de Patente PCT n.º PCT/IB2006/052002 o qual é aqui incluído como referência. Estes compostos exibem boa selectividade e citotoxicidade contra várias linhas celulares proliferativas. Os novos compostos revelados no pedido de patente mencionado anteriormente, têm dois centros quirais e portanto, podem existir como quatro enantiómeros *i.e.* (+)-*trans*, (-)-*trans*, (+)-*cis* e (-)-*cis*. A quiralidade

adquiriu importância crescente para a indústria farmacêutica, como evidenciado pelo facto de mais de 80% dos fármacos desenvolvidos até agora terem propriedades quirais. Os vários enantiómeros podem desenvolver efeitos completamente diferentes no corpo, de modo que pode ser eficaz só uma das duas ou mais formas enantioméricas administradas. No caso dos compostos de fórmula 1, verificou-se que só os enantiómeros (+)-*trans* têm actividade enquanto os enantiómeros (-)-*trans* são inactivos. Um estudo intensivo dos presentes inventores acerca da eficácia dos compostos racémicos de fórmula 1 e dos seus enantiómeros separados resultou no Pedido de Patente PCT n.º PCT/IB2006/052002 do requerente. A administração do enantiómero (+)-*trans* activo de qualquer dos compostos representados pela Fórmula 1, substancialmente livre dos seus outros isómeros, permitiria essencialmente uma redução na dose do fármaco. Devido à importância dos enantiómeros (+)-*trans* dos compostos representados pela Fórmula 1 como inibidores de quinases dependentes de ciclina, existe uma necessidade de desenvolver um processo sintético eficiente e económico para a sua produção.

O Pedido de Patente PCT n.º PCT/IB2006/052002 do requerente descreve um processo para a preparação do enantiómero (+)-*trans* de uma pirrolidina substituída com uma flavona representado pela seguinte Fórmula 1;



Fórmula 1

em que Ar é definido na descrição detalhada.

O processo como descrito no Pedido de Patente PCT n.º PCT/IB2006/052002 envolve a resolução de um composto intermediário e subsequente conversão do composto intermediário resolvido no composto representado pela Fórmula 1. Por exemplo, o (+)-*trans*-2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-

ona foi preparado por resolução de um intermediário, nomeadamente o (+)-*trans*-[1-metil-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirrolidin-2-il]-metanol e subsequente conversão do isómero (-)-*trans* do intermediário no (+)-*trans*-2-(2-clorofenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona. A preparação do isómero (-)-*trans* do intermediário envolve os passos de tratamento do seu racemato com um auxiliar quiral para obter os correspondentes sais diastereoméricos (+)- e (-)-*trans* seguido pela separação do sal diastereomérico desejado por cristalização e do seu tratamento com uma base para produzir o enantiómero (-)-*trans* desejado. Este método de resolução envolve um processamento significativo e também a utilização de agente de resolução torna o processo dispendioso. A reciclagem parcial do agente de resolução é viável mas essa reciclagem é dispendiosa uma vez que requer processamento adicional e está também associada a produção de resíduos. O enantiómero não desejado não pode ser reciclado e é rejeitado. O rendimento teórico máximo do intermediário chave obtido é apenas 50% numa síntese à escala laboratorial devido à perda de metade do racemato. Este rendimento pode ser ainda reduzido devido à necessidade de elevada pureza quiral (excesso enantiomérico > 95%). Assim, existe uma necessidade clara de desenvolver uma síntese assimétrica alternativa que proporcionaria o desejado enantiómero (+)-*trans* de uma maneira eficiente e mais específica.

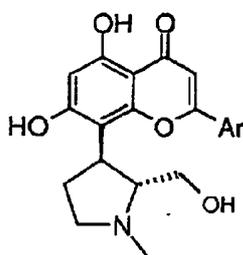
A presente revelação proporciona um processo para a preparação do enantiómero (+)-*trans* dos compostos representados pela Fórmula 1, o qual é um processo enantiosselectivo. O processo permite a síntese eficiente em larga escala ultrapassando as desvantagens da técnica de resolução convencional.

Em WO2004/004632 descreve-se um processo para a preparação de um composto de fórmula A a partir do (+/-)-*trans*-1-metil-4-(2,4,6-trimetoxifenil)-piperidin-3-ol. O processo envolve a conversão do grupo hidroxilo do referido composto de partida a um bom grupo de saída na presença de uma base, seguida por contracção do anel utilizando uma base num solvente apropriado para obter o composto racémico de

fórmula A, o qual é ainda resolvido utilizando um auxiliar quiral para obter o composto de fórmula A.

É também revelado um processo para a preparação dos composto de fórmula A em NAIK *et. al.*: Tetrahedron, vol. 44, n.º 7, 1998, páginas 2081-2086. Naik *et al.* revela que a contracção do anel da 1-metil-4-(2,4,6-trimetoxifenil) piperidin-3-il metanossulfona conduz a compostos de fórmula A.

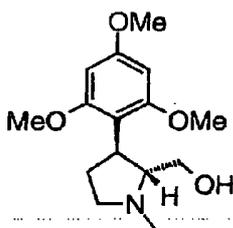
A presente revelação descreve um processo para a síntese enantiosselectiva do enantiómero (+)-*trans* de um composto representado pela Fórmula 1;



Fórmula 1

em que Ar é definido na descrição detalhada.

O processo da presente invenção também envolve a síntese enantiosselectiva de um composto da Fórmula A seguinte; o qual é o precursor quiral do composto de fórmula 1;

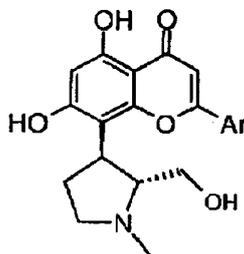


Fórmula A

O processo da presente revelação proporciona uma síntese enantiosselectiva dos enantiómeros (+)-*trans* dos compostos de fórmula 1, que evita as desvantagens do processo mencionado anteriormente.

O processo possui também uma vantagem adicional em termos de custo e tempo pois todos os intermediários no processo são cristalinos e não necessitam de purificação adicional.

A presente revelação está dirigida a um processo para a síntese enantiosselectiva do enantiómero (+)-*trans* de um composto representado pela Fórmula 1;



Fórmula 1

em que Ar é fenilo, o qual não é substituído ou é substituído por 1, 2, ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir de: halogéneo, nitro, ciano, alquilo-C₁-C₄, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi-C₁-C₄, carboxi, alcoxycarbonilo-C₁-C₄, alquileno-hidroxilo-C₁-C₄, CONH₂, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, cicloalquilo, NR₁R₂ e SR₃;

em que R₁ e R₂ são cada um independentemente seleccionados a partir de: hidrogénio, alquilo-C₁-C₄, alquilcarbonilo-C₁-C₄ e arilo, ou R₁ e R₂, juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel de 5 ou 6 membros, que pode conter opcionalmente pelo menos um heteroátomo adicional; e

R₃ é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo-C₁-C₄, arilo e SR₄, em que R₄ é alquilo ou arilo C₁-C₄.

Para efeitos da revelação, estão listadas abaixo definições de vários termos utilizados para descrever o composto da presente revelação. Estas definições aplicam-se aos termos como são utilizados em toda a especificação (a menos que estes sejam de outro modo limitados em casos específicos) quer individualmente quer como parte de um grupo maior. Não devem ser interpretados no sentido literal. Não são definições gerais e são relevantes apenas para esta aplicação.

O termo "alquilo" refere-se ao radical de grupos alifáticos saturados, incluindo grupos alquilo de cadeia linear e grupos alquilo de cadeia ramificada. Além disso, salvo indicação em contrário, o termo "alquilo" inclui grupos alquilo não substituídos assim como grupos alquilo que são substituídos por um ou mais substituintes diferentes. Exemplos

de resíduos alquilo contendo de 1 a 20 átomos de carbono são: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, octadecilo e eicosilo, os isómeros-*n* de todos estes resíduos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, iso-hexilo, 2,3,4-trimetil-hexilo, isodecilo, sec-butilo ou *t*-butilo.

O termo "cicloalquilo" refere-se a um sistema de anel mono ou multicíclico não aromático de cerca de 3 a 7 átomos de carbono que pode não ser substituído ou ser substituído por um ou mais substituintes diferentes. Exemplos de grupos cicloalquilo incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo e semelhantes.

O termo "alcoxi" como aqui utilizado refere-se a um grupo alquilo, como acima definido, com um radical oxigénio ligado. Os grupos alcoxi representativos incluem metoxi, etoxi, propoxi, *t*-butoxi e semelhantes.

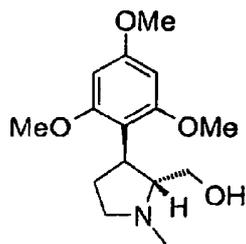
O termo "halogéneo" refere-se a cloro, bromo, fluor e iodo.

O termo "heteroátomo" refere-se a azoto, oxigénio, enxofre e fósforo.

O termo "*excesso enantiomérico*" refere-se a uma diferença entre a quantidade de um enantiómero e a quantidade dos outros enantiómeros que estão presentes na mistura de produtos. Assim por exemplo, o excesso enantiomérico de 96% refere-se a uma mistura de produtos com 98% de um enantiómero e 2% do outro enantiómero.

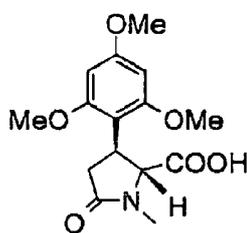
Sempre que a estereoquímica é representada nas estruturas, esta representa uma configuração relativa em vez de uma configuração absoluta.

De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a preparação do composto (-)-*trans*-(1-metil-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-il)-metanol representado pela Fórmula A;



Fórmula A

compreendendo o tratamento do composto ácido (-)-*trans*-1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidín-2-carboxílico da Fórmula E seguinte;



Fórmula E

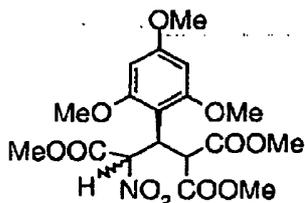
(a seguir referido como composto E), com um agente redutor num solvente.

O agente redutor é preferivelmente um hidreto e em particular um hidreto seleccionado a partir de hidreto de alumínio e lítio, hidreto de diisobutilalumínio e boro-hidreto de sódio.

O solvente utilizado é preferivelmente um éter e em particular o éter é seleccionado a partir de tetra-hidrofurano, dioxano e éter dietílico.

Em concretizações preferidas, o composto E é preparado por um processo que compreende os passos de:

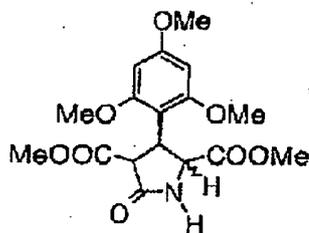
- (a) realização de uma adição de Michael estereoespecífica de malonato de dimetilo a (E)-metil-2-nitro-3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato num solvente na presença de um complexo catalítico, uma base e peneiras moleculares, em que o complexo catalítico compreende um ligando bis(oxazolína) quiral e um complexo metálico, para obter (+)-trimetil 3-nitro-2-(2,4,6-trimetoxifenil)propano-1,1,3-tricarboxilato representado pela Fórmula B seguinte;



Fórmula B

(a seguir referido como composto B);

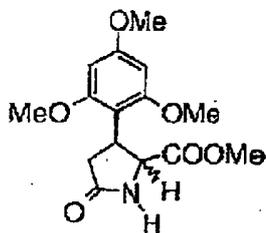
- (b) tratamento do composto B como obtido no passo (a) com um agente redutor num solvente para obter (+)-dimetil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirrolidín-2,4-dicarboxilato representado pela Fórmula C seguinte;



Fórmula C

(a seguir referido como composto C);

- (c) tratamento do composto C com cloreto de sódio num solvente e aquecimento da mistura reaccional resultante a uma temperatura no intervalo de 120-170°C para obter (+)-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidín-2-carboxilato como uma mistura de isómeros *cis* e *trans*, representada pela Fórmula D seguinte;



Fórmula D

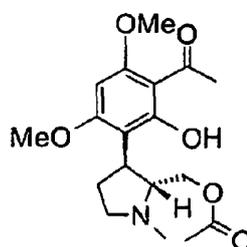
(a seguir referida como composto D);

- (d) reacção do composto D com um agente de metilação num solvente e uma base seleccionada a partir de: um hidreto de metal alcalino e um carbonato de metal alcalino, seguida da hidrólise alcalina da mistura de compostos *cis*

e *trans* resultante com um hidróxido de metal alcalino num álcool e do aquecimento da mistura reaccional resultante a uma temperatura no intervalo de 50-100°C para obter o composto E como um único isómero *trans*.

De acordo com uma concretização da invenção o processo compreende ainda os passos de:

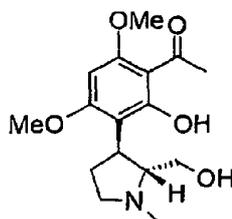
- (i) tratamento do composto A com anidrido acético na presença de um catalisador para obter o éster metílico do ácido (-)-*trans*-3-(3-acetil-2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-1-metil-pirrolidin-2-il-acético representado pela Fórmula F seguinte;



Fórmula F

(a seguir referido como composto F);

- (ii) tratamento do composto F com uma solução aquosa de um álcali e aumento da temperatura da mistura reaccional para cerca de 50°C para obter a (-)-*trans*-1-[2-hidroxi-3-(2-hidroximetil-1-metilpirrolidin-3-il)-4,6-dimetoxifenil]-etanona representada pela seguinte Fórmula G;

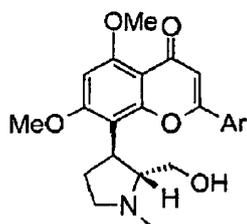


Fórmula G

(a seguir referida como composto G);

- (iii) reacção do composto G com um éster de fórmula ArCOOCH_3 , em que Ar é como abaixo definido, na presença de uma base e de um solvente adequado sob uma atmosfera de azoto, seguido por ciclização com catálise ácida para

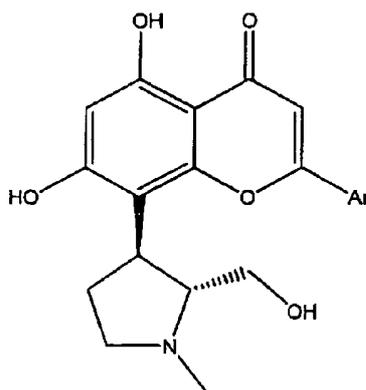
originar o composto dimetoxi representado pela Fórmula 2 seguinte;



Fórmula 2

(a seguir referido como composto 2);

- (iv) submeter o composto 2 a desmetilação pelo seu aquecimento com um agente de desmetilação a uma temperatura no intervalo de 120-180°C para obter o desejado enantiómero (+)-*trans* do composto representado pela Fórmula 1:



Fórmula 1

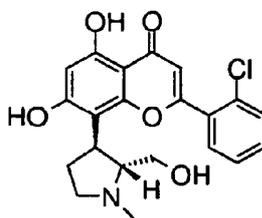
em que Ar é fenilo, o qual não é substituído ou é substituído por 1, 2, ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir de: halogéneo, nitro, ciano, alquilo-C₁-C₄, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi-C₁-C₄, carboxi, alcoxycarbonilo-C₁-C₄, alquilenohidroxilo-C₁-C₄, CONH₂, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, cicloalquilo, NR₁R₂ e SR₃;

em que R₁ e R₂ são cada um independentemente seleccionados a partir de: hidrogénio, alquilo-C₁-C₄, alquilcarbonilo-C₁-C₄ e arilo, ou R₁ e R₂, juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel de 5 ou 6 membros, que pode conter opcionalmente pelo menos um heteroátomo adicional; e

R_3 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo- C_1-C_4 , arilo e SR_4 , em que R_4 é alquilo ou arilo C_1-C_4 ; e,

- (v) opcionalmente, converter o composto resultante de fórmula 1 num sal farmacologicamente aceitável.

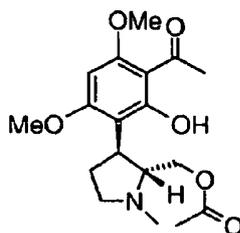
A presente revelação também descreve um processo para a síntese enantiosselectiva de (+)-*trans*-2-(2-clorofenil)-5,7-di-hidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona, representada pela Fórmula 1A abaixo, em que nos compostos de Fórmula geral 1 o grupo Ar representa fenilo substituído com cloro;



Fórmula 1A

(a seguir referida como composto 1A), cujo processo compreende:

- (i) tratamento do composto A com anidrido acético na presença de um catalisador para obter o éster metílico do ácido (-)-*trans*-3-(3-acetil-2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-1-metil-pirrolidin-2-il-acético representado pela seguinte Fórmula F;

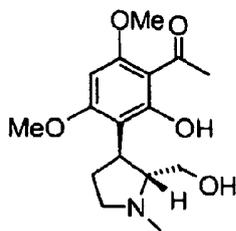


Fórmula F

(a seguir referido como composto F);

- (ii) tratamento do composto F com uma solução aquosa de um álcali e aumento da temperatura da mistura reaccional para cerca de 50°C para obter a (-)-*trans*-1-[2-hidroxi-3-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4,6-

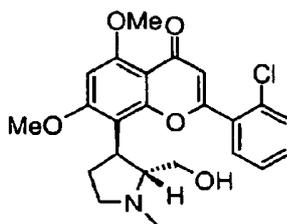
dimetoxifenil)-etanona, representada pela Fórmula G seguinte;



Fórmula G

(a seguir referida como composto G);

- (iii) reacção do composto G com 2-clorobenzoato de metilo na presença de uma base e um solvente adequado sob uma atmosfera de azoto, seguido por ciclização com catálise ácida para originar a (+)-*trans*-2-(2-clorofenil)-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-5,7-dimetoxi-cromen-4-ona representada pela Fórmula 2A seguinte;



Fórmula 2A

(a seguir referida como composto 2A);

- (iv) submeter o composto 2A a desmetilação pelo seu aquecimento com cloridrato de piridina a uma temperatura no intervalo de 120-180°C para obter o composto 1A; e
- (v) opcionalmente, converter o composto 1A no seu sal farmacologicamente aceitável, como o seu sal cloridrato, o cloridrato de (+)-*trans*-2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi-8-(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-cromen-4-ona, por meios convencionais.

O composto de (E)-metil-2-nitro-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-acrilato utilizado no passo (a) pode ser preparado por reacção entre o 2,4,6-trimetoxibenzaldeído e o nitroacetato de metilo na presença de acetato de amónio e sulfato de magnésio. O composto 2,4,6-trimetoxibenzaldeído pode ser preparado por métodos convencionais a partir do 2,4,6-trimetoxibenzeno por reacção com cloreto de fosforilo e N,N-dimetilformamida. O

composto nitroacetato de metilo pode ser preparado a partir do nitrometano por métodos convencionais, por exemplo, por aquecimento do nitrometano com uma base, por exemplo, hidróxido de potássio, a 160°C seguido por tratamento a 15°C com ácido sulfúrico e metanol.

O complexo catalítico utilizado no passo (a) acima compreende um ligando quiral bis(oxazolina) e um complexo metálico. A utilização de ligandos quirais bis(oxazolina) em síntese catalítica assimétrica foi amplamente descrita (Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 1 - 45). De acordo com a presente invenção, o ligando quiral bis(oxazolina) preferido é o (3aS, 3a'S, 8aR, 8a'R)-2,2'(ciclopropano-1,1-diil)bis(8,8a-di-hidro-3aH-indeno-[1,2d]oxazole) que pode ser preparado como pelo método referido em J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(44), 13097-13105. A reacção pode ser realizada utilizando só 4 a 6 mol em % de ligando quiral bis(oxazolina).

Os complexos metálicos adequados para proporcionarem um complexo catalítico incluem trifluorometanossulfonato de magnésio, perclorato de magnésio, trifluorometanossulfonato de cobre, trifluorometanossulfonato de zinco, trifluorometanosulfonato de lantânio, trifluorometanossulfonato de níquel, brometo de magnésio, brometo de cobre, brometo de zinco, brometo de níquel, iodeto de magnésio, iodeto de cobre, iodeto de zinco, iodeto de níquel, acetilacetato de magnésio, acetilacetato de cobre, acetilacetato de zinco, acetilacetato de níquel. O complexo metálico preferido é o trifluorometanossulfonato de magnésio.

A base utilizada no passo (a) pode ser seleccionada a partir de: trietilamina, diisopropilamina, 2,6-lutidina, N-metilmorfolina, N-etilpiperidina, imidazole e 5,6-dimetilbenzimidazole. Preferivelmente, a N-metilmorfolina é utilizada como a base.

O agente redutor como utilizado no passo (b) pode ser cloreto de estanho ou níquel Raney. Quando o cloreto de estanho é utilizado como o agente redutor, o composto C é obtido como um único isómero. Quando o níquel Raney é utilizado como o agente redutor, o composto C é obtido como

uma mistura de isómeros, como indicado por RMN de ^1H . Se uma pequena amostra da mistura de isómeros for purificada por cromatografia em coluna para separar os isómeros, pode confirmar-se que um dos isómeros é idêntico ao único isómero obtido utilizando cloreto de estanho como o agente redutor. O solvente utilizado no passo (b) é preferivelmente um solvente aprótico, tal como acetato de etilo, dioxano, N,N-dimetilformamida e tetra-hidrofurano. Quando a redução é realizada com cloreto de estanho, o solvente utilizado é preferivelmente acetato de etilo e quando a redução é realizada com níquel Raney, o solvente utilizado é preferivelmente seleccionado a partir de: tetra-hidrofurano, dioxano e N,N-dimetilformamida.

O solvente utilizado no passo de descarboxilação (c) é preferivelmente um solvente aprótico polar como a N-metilpirrolidona e o sulfóxido de dimetilo.

O agente de metilação utilizado no passo (d) pode ser iodeto de metilo ou sulfato de dimetilo. O solvente utilizado no passo (d) é preferivelmente um solvente aprótico polar que pode ser seleccionado a partir de: N,N-dimetilformamida, tetra-hidrofurano e dioxano. O carbonato de metal alcalino pode ser carbonato de sódio ou carbonato de potássio. O hidreto de metal alcalino pode ser hidreto de sódio. O hidróxido de metal alcalino pode ser hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio. O álcool utilizado é preferivelmente um álcool acíclico. Mais preferivelmente, o álcool é seleccionado a partir de: etanol, metanol e isopropanol.

O agente redutor utilizado de acordo com a invenção para o tratamento do composto E é preferivelmente um hidreto, mais preferivelmente um hidreto seleccionado a partir de: hidreto de alumínio e lítio, hidreto de diisobutilalumínio e borohidreto de sódio. O solvente utilizado no passo de redução é preferivelmente um éter. Mais preferivelmente o solvente é seleccionado a partir de: tetra-hidrofurano, dioxano e éter dietílico.

No processo de preparação de compostos de fórmula 1 a partir de compostos intermediários de fórmula A, o catalisador utilizado no passo (i) pode ser seleccionado a partir de um

ácido de Lewis e de ácido polifosfórico. O catalisador ácido de Lewis pode ser seleccionado a partir de cloreto de zinco, cloreto de alumínio, trifluoreto de boro e tribrometo de boro. O catalisador ácido de Lewis mais preferido é o trifluoreto de boro.

O álcali utilizado no passo (ii) pode ser hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

A base utilizada no passo (iii) pode ser seleccionada a partir de: hidreto de sódio, n-butil-lítio, hexametildissilazida de lítio e diisopropilamida de lítio. A base utilizada é preferivelmente o hidreto de sódio. O solvente utilizado no passo (iii) pode ser seleccionado a partir de: tetra-hidrofurano, N,N-dimetilformamida e dioxano. O solvente utilizado é preferivelmente N,N-dimetilformamida.

O agente de desmetilação utilizado no passo (iv) pode ser seleccionado a partir de cloridrato de piridina, tribrometo de boro, eterato de trifluoreto de boro e tricloreto de alumínio. O agente de desmetilação preferido é o cloridrato de piridina.

Assim, de acordo com o processo da presente invenção, o composto de fórmula A é obtido com uma pureza quiral superior a 97 % ee (excesso enantiomérico) conduzindo aos compostos de fórmula 1 com uma pureza quiral superior a 99 % ee.

Os compostos de fórmula 1 obtidos pelo processo da presente revelação podem ser opcionalmente convertidos nos seus correspondentes sais farmacologicamente ou toxicologicamente aceitáveis, em particular nos seus sais farmacologicamente utilizáveis.

Os compostos de fórmula 1 que contêm um ou mais grupos básicos, *i.e.* grupos que podem ser protonados, podem ser utilizados na forma dos seus sais de adição com ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos. Exemplos de ácidos inorgânicos adequados incluem: ácido bórico, ácido perclórico, ácido hidrocloreto, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico, ácido nítrico e outros ácidos inorgânicos conhecidos por um especialista na matéria. Exemplos de ácidos orgânicos adequados incluem: ácido acético,

ácido glucónico, ácido propriónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido pamóico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fenilacético, ácido glutâmico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido fumárico, ácido toluenossulfónico, ácido metanossulfónico, ácido etanodissulfónico, ácido oxálico, ácido isetiónico, ácido cetoglutárico, ácido benzenossulfónico, ácido glicerofosfórico e outros ácidos orgânicos conhecidos por um especialista na matéria. Os compostos de fórmula 1, que contêm grupos acídicos podem ser utilizados por exemplo, na forma de sais de metais alcalinos como sais de Li, Na e K. Os sais farmacologicamente aceitáveis podem ser sintetizados a partir do composto em causa, que contém partes ácidas e básicas, por métodos químicos convencionais. Genericamente, os sais são preparados por contacto do ácido ou base livre com quantidades estequiométricas ou com um excesso dos ácidos ou bases orgânicos ou inorgânicos que formam os sais desejados num solvente ou dispersante adequado ou por permuta aniónica ou permuta catiónica com outros sais. Solventes adequados são, por exemplo, acetato de etilo, éter, álcoois, acetona, tetra-hidrofurano, dioxano ou misturas destes solventes.

Entende-se que as alterações nas condições reaccionais que não afectem a quiralidade das várias concretizações da presente invenção são incluídas dentro dos limites da invenção aqui revelada. Consequentemente, os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar mas não a limitar a presente invenção.

EXEMPLOS

Exemplo 1:

(E)-Metil-2-nitro-3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato

Dissolveu-se 2,4,6-trimetoxibenzaldeído (20,75 g, 0,105 mol) em diclorometano (300 mL) e adicionaram-se a esta solução sulfato de magnésio (15 g, 0,124 mol), acetato de amónio (10 g, 0,129 mol) e nitroacetato de metilo (12,60 g, 0,105 mol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Após as duas horas, adicionou-se água (300 mL) à massa reaccional, separou-se a camada orgânica e a camada aquosa foi

extraída com diclorometano (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para originar um sólido, que foi cristalizado a partir de metanol (100 mL).

Rendimento: 22 g (66,82 %)

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,37 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 6H).

MS (ES+): 298 (M+1)

Exemplo 2:

(+)-trimetil 3-nitro-2-(2,4,6-trimetoxifenil)propano-1,1,3-tricarboxilato

Num balão de 500 mL de fundo redondo com duas tubuladuras mantido sob azoto, adicionou-se clorofórmio (10 mL), triflato de magnésio (0,161 g, 0,5 mmol) e água (0,036 mL, 2,0 mmol). A esta solução agitada adicionou-se (3aS, 3a'S, 8aR, 8a'R)-2,2'-(ciclopropano-1,1-diil)bis(8,8a-di-hidro-3aH-indeno-[1,2d]oxazole)(bis(oxazolina)) (0,196 g, 0,55 mmol) e a mistura reaccional foi agitada durante 1 hora. Após 1 hora, adicionou-se clorofórmio (30 mL) e peneiras moleculares (2 g) e a mistura foi agitada durante outros 90 minutos. Adicionou-se (E)-Metil-2-nitro-3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato (3,1 g, 0,01 mol), malonato de dimetilo (1,92 g, 0,014 mol) e N-metilmorfolina (0,06 g, 0,6 mmol) e a mistura reaccional foi agitada durante 12 horas seguindo-se aquecimento a 40°C durante 4 horas. Adicionou-se éter de petróleo (15 mL) à mistura reaccional, agitou-se durante 10 mins e a mistura foi filtrada. As peneiras moleculares foram lavadas com éter t-butil metílico e a camada orgânica combinada foi lavada com ácido fosfórico a 5% (10 mL) e salmoura (15 mL). A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para originar um óleo. O óleo foi dissolvido em metanol (10 mL), arrefecido e filtrado para originar um sólido branco cristalino.

Rendimento: 2,9 g (67,82 %)

^1H RMN (CDCl_3): δ (6,05 (br.s, 1H), 6,03 (br.s, 1H), 6,0 (d, 1H, 12,0 Hz), 5,24 (dd, 1H, 9,0 Hz, 12,0 Hz), 4,26 (d, 1H, 9,0 Hz), 3,83 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,4 (s, 3H).

MS (ES+): 430 (M+1)

Exemplo 3:**(+)-Dimetil 5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2,4-dicarboxilato****Método 1**

Dissolveu-se (+)-trimetil 3-nitro-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-propano-1,1,3-tricarboxilato (7,8 g, 0,018 mol) em acetato de etilo (100 mL). Adicionou-se cloreto de estanho di-hidratado (25 g, 0,118 mol) a esta solução em porções durante um período de 10 mins sob agitação. A mistura reaccional foi aquecida a 55°C durante 2 horas. A mistura foi arrefecida para 10°C, basificada com solução de hidróxido de sódio a 10 % até pH 9, filtrada através de um filtro de celite e o filtro lavado com acetato de etilo (50 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida para originar o composto do título na forma de um sólido branco.

Rendimento: 4,5 g (67,44 %)

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,06 (br.s, 2H), 6,00 (br.s, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 9H), 3,35 (s, 3H).

MS (ES⁺): 368 (M+1)

Método 2

Adicionou-se tetra-hidrofurano (100 mL) e níquel Raney (20 g) a um reactor de pressão de 1 L, seguindo-se a adição de uma solução de (+)-Trimetil 3-nitro-2-(2,4,6-trimetoxifenil)-propano-1,1,3-tricarboxilato (32 g, 0,074 mol) em tetra-hidrofurano (300 mL). Sob agitação, o reactor foi purgado três vezes com azoto seguido de hidrogénio. A mistura reaccional foi agitada durante a noite sob uma pressão de hidrogénio de 5,52 bar (80 psi). No final da reacção, o níquel Raney foi filtrado e lavado com tetra-hidrofurano (150 mL) sob azoto. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido branco. A RMN de ^1H revelou a presença de uma mistura de isómeros. A mistura de isómeros *cis* e *trans* foi obtida com um rendimento de 25 g (91,32 %). Uma pequena porção da mistura reaccional foi purificada por cromatografia em coluna utilizando metanol a 5 % em clorofórmio como agente de

eluição para separar os isómeros e descobriu-se que um dos isómeros separados é idêntico ao isómero obtido por redução utilizando cloreto de estanho, confirmado por ^1H RMN, espectros de massa e HPLC.

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,06 (br.s, 2H), 6,00 (br.s, 1H), 4,98 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 9H), 3,35 (s, 3H).

MS (ES+): 368 (M+1)

Exemplo 4:

(+)-Metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato

Dissolveu-se (+)-Dimetil 5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirrolidin-2,4-dicarboxilato (4,0 g, 0,0109 mol) em N-metilpirrolidona (15 mL). Adicionou-se cloreto de sódio (0,631 g, 0,0109 mol) e água (0,196 mL, 0,0109 mol) e a mistura reaccional foi aquecida a 170°C durante 5 horas. A mistura reaccional foi vertida sobre gelo (50 g) e o sólido filtrado e seco.

Rendimento: 1,5 g (44,5 %)

O produto era uma mistura de isómeros *cis* e *trans* como observado na ^1H RMN. A mistura dos isómeros foi utilizada sem separação para reacção posterior. Uma pequena quantidade da mistura foi purificada por cromatografia em coluna (metanol a 5 % em clorofórmio) para caracterização espectral dos isómeros *cis* e *trans*.

(+)-*cis*-Metil 5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,08 (s, 2H), 5,89 (br.s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, 9,6Hz), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 6H), 3,34 (s, 3H), 2,74 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H).

MS (ES+): 310 (M+1)

(+)-*trans*-Metil 5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,15 (s, 2H), 5,87 (br.s, 1H), 4,42 (d, 1H, 7,5Hz), 4,26 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 2,76 (dd, 1H), 2,53 (dd, 1H).

MS (ES+): 310 (M+1)

Exemplo 5:**(+)-Metil-1-metil 5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato**

Dissolveu-se (+)-Metil 5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirrolidin-2-carboxilato (1,7 g, 0,0055 mol) em N,N-dimetilformamida (15 mL) e arrefeceu-se a solução até 0°C. Adicionou-se hidreto de sódio (0,134 g, 0,0056 mmol) em porções durante um período de 10 minutos e agitou-se durante mais 20 minutos a 0°C. Adicionou-se iodeto de metilo (0,514 mL, 0,0082 mol) gota a gota e permitiu-se que a reacção aquecesse até à temperatura ambiente em 1 hora. A mistura reaccional foi lentamente vertida sobre uma mistura de gelo picado (20 g) e solução de ácido clorídrico 1:1 (5 mL). A mistura foi extraída com acetato de etilo (2 x 50 mL), lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para produzir um óleo. O óleo foi triturado com éter de petróleo e o sólido resultante foi filtrado.

Rendimento: 1,7 g (96,04 %)

O produto era uma mistura de isómeros *cis* e *trans* como observado na RMN de ¹H. A mistura dos isómeros foi utilizada sem separação para reacção posterior. Uma pequena quantidade da mistura foi purificada por cromatografia em coluna (metanol a 5 % em clorofórmio) para caracterização espectral dos isómeros *cis* e *trans*.

(+)-*cis*-metil 1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,07 (s, 2H), 4,44 (dd, 1H), 4,27 (d, 1H, 9,6Hz), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,38 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,45 (dd, 1H)

MS (ES⁺): 324 (M+1)

(+)-*trans*-Metil-1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,12 (s, 2H), 4,13 (d, 1H, 6,3Hz), 4,05 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,64 (m, 2H).

MS (ES⁺): 324 (M+1)

Exemplo 6:**Ácido (+)-trans-1-Metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirrolidin-2-carboxílico**

A mistura de isómeros *cis* e *trans* do metil-1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato (1,6 g, 0,0049 mol) foi dissolvida em metanol (15 mL). A esta solução, adicionou-se uma solução de hidróxido de potássio (0,96 g, 0,017 mol) em água (4 mL) e a mistura reaccional foi aquecida a 65°C durante 3 horas. O metanol foi removido sob pressão reduzida, adicionaram-se 15 mL de água e a mistura foi acidificada com solução de ácido clorídrico 1:1 até pH 2. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco.

Rendimento: 0,94 g (61,44 %)

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,13 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 2,93 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,62 (m, 1H).

MS (ES+); 310 (M+1)

$[\text{D}]_D^{25}$: $-37,83^\circ$ ($c = 0,518$, MeOH)

Exemplo 7:**(+)-trans-(1-metil-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-il)metanol**

Agitou-se hidreto de lítio e alumínio (0,304 g, 0,008 mol) em tetra-hidrofurano (40 mL) sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se ácido (+)-trans-1-Metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxílico (1,0 g, 0,0032 mol) em porções e a mistura reaccional foi agitada com aquecimento a 50°C durante 90 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida até 10°C e diluída com água (2,5 mL) e solução de hidróxido de sódio a 15 % (0,6 mL) sob agitação. O sólido foi filtrado e lavado com acetato de etilo (10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para originar um sólido branco.

Rendimento: 0,91 g (100 %)

^1H RMN (CDCl_3): δ 6,16 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,64 (s, 9H), 3,62 (dd, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04 (m, 2H)

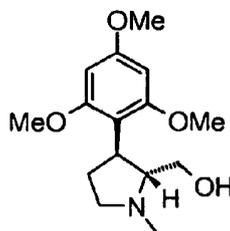
MS (ES+): 282 (M+1)

$[\text{D}]_D^{25}$: -20° ($c=0,2$, MeOH)

Lisboa, 2011-09-05

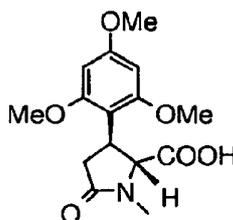
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação do composto (-)-*trans*-(1-metil-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-il)-metanol representado pela Fórmula A;



Fórmula A

compreendendo o tratamento do composto ácido (-)-*trans*-1-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxílico da Fórmula E seguinte;



Fórmula E

(a seguir referido como composto E), com um agente redutor num solvente.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1 em que o agente redutor é um hidreto.

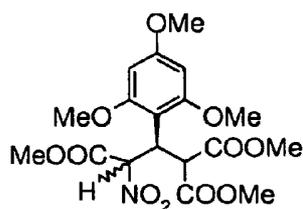
3. Processo de acordo com a reivindicação 2 em que o hidreto é seleccionado a partir de hidreto de alumínio e lítio, hidreto de diisobutilalumínio e boro-hidreto de sódio.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1 em que o solvente utilizado é um éter.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4 em que o éter é seleccionado a partir de tetra-hidrofurano, dioxano e éter dietílico.

6. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, em que o composto E é preparado por

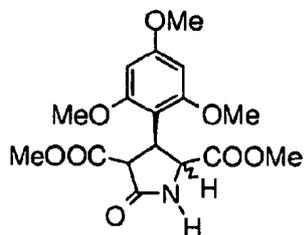
- a) realização de uma adição de Michael estereoespecífica de malonato de dimetilo a (E)-metil-2-nitro-3-(2,4,6-trimetoxifenil)acrilato num solvente na presença de um complexo catalítico, uma base e peneiras moleculares, em que o complexo catalítico compreende um ligando bis(oxazolina) quiral e um complexo metálico, para obter (+)-trimetil-3-nitro-2-(2,4,6-trimetoxifenil)propano-1,1,3-tricarboxilato representado pela Fórmula B seguinte;



Fórmula B

(a seguir referido como composto B);

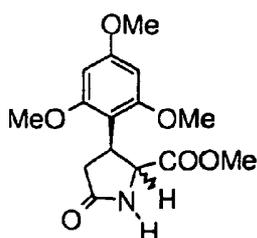
- b) tratamento do composto B como obtido no passo (a) com um agente redutor num solvente para obter (+)-dimetil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-pirrolidin-2,4-dicarboxilato representado pela seguinte Fórmula C;



Fórmula C

(a seguir referido como composto C);

- c) tratamento do composto C com cloreto de sódio num solvente e aquecimento da mistura reaccional resultante a uma temperatura no intervalo de 120°C a 170°C para obter (+)-metil-5-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato como uma mistura de isómeros *cis* e *trans*, representada pela Fórmula D seguinte;



Fórmula D

(a seguir referido como composto D); e

- d) reacção do composto D com um agente de metilação num solvente e uma base seleccionados a partir de: um hidreto de metal alcalino e um carbonato de metal alcalino, seguida por hidrólise alcalina da mistura resultante de compostos *cis* e *trans* com um hidróxido de metal alcalino num álcool e aquecimento da mistura reaccional resultante a uma temperatura no intervalo de 50°C a 100°C para obter o composto E como um único isómero *trans*.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que o ligando quiral bis(oxazolina) utilizado no passo (a) é o (3aS,3a'S,8aR,8a'R)-2,2'(ciclopropano-1,1-diil)bis(8,8a-dihidro-3aH-indeno[1,2d]oxazole).

8. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que o complexo metálico utilizado no passo (a) é seleccionado a partir de: trifluorometanossulfonato de magnésio, perclorato de magnésio, trifluorometanossulfonato de cobre, trifluorometanossulfonato de zinco, trifluorometanossulfonato de lantânio, trifluorometanossulfonato de níquel, brometo de magnésio, brometo de cobre, brometo de zinco, brometo de níquel, iodeto de magnésio, iodeto de cobre, iodeto de zinco, iodeto de níquel, acetilacetato de magnésio, acetilacetato de cobre, acetilacetato de zinco e acetilacetato de níquel.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que o complexo metálico é o trifluorometanossulfonato de magnésio.

10. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 9, em que a base utilizada no passo (a) da reivindicação 6 é seleccionada a partir de: trietilamina, diisopropilamina, 2,6-

lutidina, N-metilmorfolina, N-etilpiperidina, imidazole e 5,6-dimetilbenzimidazole.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que a base é a N-metilmorfolina.

12. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 11, em que no passo (b) da reivindicação 6 o tratamento do composto B com um agente redutor num solvente é realizado utilizando cloreto de estanho como o agente redutor.

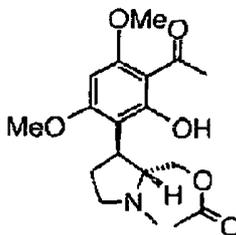
13. Processo de acordo com a reivindicação 12, em que o solvente é acetato de etilo.

14. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 11, em que no passo (b) da reivindicação 6 o tratamento do composto B com um agente redutor num solvente é realizado utilizando níquel Raney como o agente redutor.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que o solvente é seleccionado a partir de: tetra-hidrofurano, dioxano e N,N-dimetilformamida.

16. Processo como reivindicado na reivindicação 1 compreendendo os passos adicionais de:

- (i) tratamento do composto A com anidrido acético na presença de um catalisador para obter o éster metílico do ácido (-)-*trans*-3-(3-acetil-2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-1-metil-pirrolidin-2-il-acético representado pela Fórmula F seguinte;

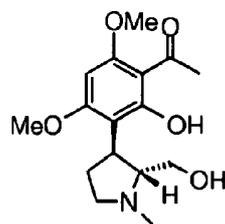


Fórmula F

(a seguir referido como composto F);

- (ii) tratamento do composto F com uma solução aquosa de um álcali e aumento da temperatura da mistura reaccional para cerca de 50°C para obter (-)-*trans*-1-[2-hidroxi-3-

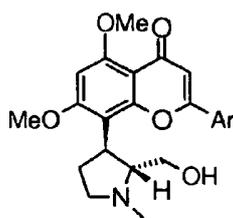
(2-hidroximetil-1-metil-pirrolidin-3-il)-4,6-dimetoxi-fenil)-etanona representada pela Fórmula G seguinte;



Fórmula G

(a seguir referida como composto G);

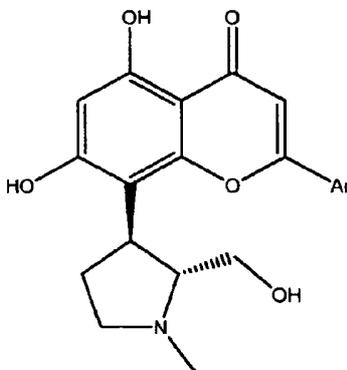
- (iii) reacção do composto G com um éster de fórmula ArCOOCH_3 em que Ar é como abaixo definido na presença de uma base e de um solvente adequado sob uma atmosfera de azoto, seguida por ciclização com catálise ácida para originar o composto dimetoxi representado pela Fórmula 2 seguinte;



Fórmula 2

(a seguir referido como composto 2);

- (iv) submeter o composto 2 a desmetilação pelo seu aquecimento com um agente de desmetilação a uma temperatura no intervalo de 120-180°C para obter o desejado enantiómero (+)-*trans* do composto representado pela Fórmula 1:



Fórmula 1

em que Ar é fenilo, o qual não é substituído ou é substituído por 1, 2, ou 3 substituintes idênticos ou diferentes seleccionados a partir de: halogéneo, nitro, ciano, alquilo-C₁-C₄, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi-C₁-C₄, carboxi, alcóxicarbonilo-C₁-C₄, alquilenohidroxilo-C₁-C₄, CONH₂, CONR₁R₂, SO₂NR₁R₂, cicloalquilo, NR₁R₂ e SR₃; em que R₁ e R₂ são cada um independentemente seleccionados a partir de: hidrogénio, alquilo-C₁-C₄, alquilcarbonilo-C₁-C₄ e arilo, ou R₁ e R₂, juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel de 5 ou 6 membros, que pode conter opcionalmente pelo menos um heteroátomo adicional; e

R₃ é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo-C₁-C₄, arilo e SR₄, em que R₄ é alquilo ou arilo C₁-C₄; e,

- (v) opcionalmente, converter o composto resultante de fórmula 1 num sal farmacêuticamente aceitável.

17. Processo como reivindicado na reivindicação 16 em que o catalisador no passo (i) é seleccionado a partir de: ácido polifosfórico e um ácido de Lewis seleccionado a partir de: cloreto de zinco, cloreto de alumínio, trifluoreto de boro e tribrometo de boro.

18. Processo como reivindicado na reivindicação 16 em que o álcali no passo (ii) é seleccionado a partir de: hidróxido de sódio e hidróxido de potássio.

19. Processo como reivindicado na reivindicação 16 em que a base no passo (iii) é seleccionada a partir de: hidreto de sódio, n-butil-lítio, hexametildissilazida de lítio e diisopropilamida de lítio e o solvente é seleccionado a partir de: tetra-hidrofurano, N,N-dimetilformamida e dioxano.

20. Processo como reivindicado na reivindicação 16 em que o agente de desmetilação do passo (iv) é seleccionado a partir de cloridrato de piridina, tribrometo de boro, eterato de trifluoreto de boro e tricloreto de alumínio.

Lisboa, 2011-09-05