

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 351**

51 Int. Cl.:
C07D 207/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06026414 .0**
96 Fecha de presentación: **20.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1806339**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE 2-OXO-1-PIRROLIDINA.**

30 Prioridad:
21.12.2005 US 754070 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.12.2011

73 Titular/es:
**UCB PHARMA, S.A.
60, ALLÉE DE LA RECHERCHE
1070 BRUSSELS, BE**

72 Inventor/es:
**Surtees, John;
Bouvy, Didier;
Thomas, Antoine;
Combret, Yves;
Frank, Michael y
Schmidt, Gunther**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 371 351 T3

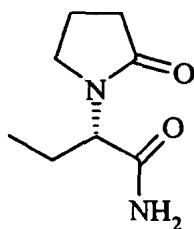
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para la preparación de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina

La presente invención se refiere a procedimientos alternativos para la preparación de derivados de la 2-oxo-1-pirrolidina.

- 5 La patente europea N° 0162036 B1 describe el compuesto (S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida que se conoce con el nombre internacional no propietario de levetiracetam.

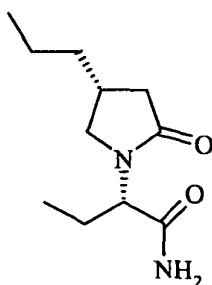


Levetiracetam

- 10 En la patente europea EP 0162036 B1 se describe el levetiracetam como un agente protector para el tratamiento y la prevención de ataques al sistema nervioso central del tipo hipóxico e isquémico. Este compuesto también es eficaz para el tratamiento de la epilepsia.

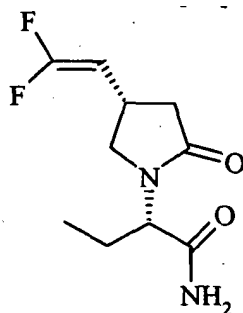
La preparación de levetiracetam ha sido descrita en la patente europea EP 0162036 y en la patente británica N° 2.225.322.

- 15 La solicitud de patente internacional que tiene el número de publicación WO 01/62726 describe derivados de la 2-oxo-1-pirrolidina y métodos para su preparación. Describe particularmente el compuesto (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il]butanamida conocido con el nombre internacional no propietario de brivaracetam.



Brivaracetam

- 20 La solicitud de patente internacional que tiene el número de publicación WO 2005/121082 describe un procedimiento de preparación de derivados de la 2-oxo-1-pirrolidina y particularmente describe un procedimiento para la preparación de la (2S)-[4-(2,2-difluorovinil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]butanamida conocida con el nombre internacional no propietario de seletracetam.



Seletracetam

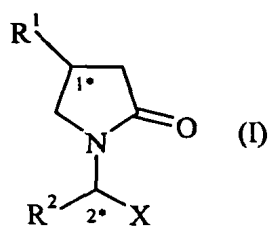
La solicitud de patente internacional que tiene el número WO 03/014080 describe un procedimiento de preparación de derivados de la 2-oxo-1-pirrolidina.

Los derivados de la 2-oxo-1-pirrolidina son por lo tanto particularmente útiles en la industria farmacéutica.

5 En el transcurso de procedimientos conocidos para la preparación de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina se pueden generar uno o más estereoisómeros de estos derivados y, por lo tanto, se necesitan una o más etapas de separación de estos estereoisómeros con el fin de obtener el compuesto deseado. Estas etapas de separación pueden disminuir el rendimiento global de los procedimientos y generalmente necesitan tiempo y dinero.

Por lo tanto, es necesario proporcionar un procedimiento alternativo para la síntesis de derivados de la 2-oxo-1-pirrolidina.

10 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I),



en la que:

15 R¹ es un alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₆;

R² es un alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₆;

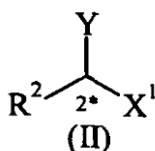
X es -CONR⁴R⁵, -COOH, -COOR³ o -CN;

R³ es un alquilo C₁₋₁₀;

R⁴ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₀;

R⁵ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₀;

20 cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (II),



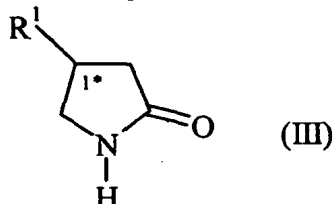
en la que,

R² es como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I),

X¹ es como se ha definido anteriormente para X en un compuesto de fórmula (I), e

25 Y es un grupo saliente elegido entre halógeno, un grupo sulfonato o -N₂⁺,

con un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (III), o sus sales,



en el que R¹ es como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I),

30 en presencia de una base elegida entre hidruro de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, isopropóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio y *tert*-butóxido de potasio; y

en un disolvente elegido entre un compuesto de fórmula (III), metanol, isopropanol, *tert*-butanol, dimetoxietano, dimetil-sulfóxido, diclorometano, acetonitrilo y tolueno y sus mezclas.

Este procedimiento minimiza ventajosamente el número de etapas de separación necesarias para obtener los derivados deseados de la 2-oxo-1-pirrolidina.

5 La expresión “esencialmente ópticamente puro” como se usa en la presente memoria en la descripción, cuando se refiere a un compuesto particular que comprende un centro estereogénico, significa que al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (1*), (2*) o (3*) en una configuración (R) o (S) dada.

10 El término “alquilo”, como se usa en la presente memoria, es un grupo que representa radicales hidrocarbonados monovalentes, saturados, que tienen restos lineales (no ramificados), ramificados o cíclicos y sus combinaciones. Los alquilos preferidos comprenden de 1 a 10 átomos de carbono. Los alquilos más preferidos comprenden de 1 a 4 átomos de carbono. Opcionalmente, los grupos alquilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes elegidos independientemente entre el grupo que consiste en grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi, éster, acilo, ciano, aciloxi, ácido, amida o amino. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, trifluorometilo y trifluoroetilo.

15 El término “alqueno” como se usa en la presente memoria representa radicales hidrocarbonados ramificados, no ramificados o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, o sus combinaciones, que tienen al menos un doble enlace. Los alquenos preferidos comprenden de 2 a 6 átomos de carbono. Los alquenos más preferidos comprenden de 2 a 4 átomos de carbono. Los restos “alqueno” pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes elegidos entre el grupo que consiste en grupos halógeno, hidroxilo, alcoxi, éster, acilo, ciano, aciloxi, ácido carboxílico, amida o amino.

20 El término “halógeno” como se usa en la presente memoria representa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “hidroxilo” como se usa en la presente memoria representa un grupo de fórmula –OH.

El término “alcoxi” como se usa en la presente memoria representa un grupo de fórmula –OR^a en el que R^a es un alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente.

25 El término “acilo” como se usa en la presente memoria representa un grupo de fórmula R^bCO– en el que R^b es un alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente.

El término “ciano” como se usa en la presente memoria representa un grupo de fórmula –CN.

El término “aciloxi” como se usa en la presente memoria representa un grupo de fórmula –O–COR^d en el que R^d es un alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente o un grupo arilo.

30 El término “arilo” como se usa en la presente memoria representa un radical orgánico derivado de un hidrocarburo por eliminación de un hidrógeno, por ejemplo fenilo.

El término “ácido carboxílico” como se usa en la presente memoria representa un grupo de fórmula –COOH.

El término “grupo amino” como se usa en la presente memoria representa un grupo de fórmula –NH₂, NHR^e o NR^fR^e en el que R^e y R^f son grupos alquilo como se han definido anteriormente en la memoria descriptiva.

35 El término “amida” como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula –CO–NH₂, –CO–NHR^g o NR^gR^h en el que R^g y R^h son grupos alquilo como se han definido anteriormente en la memoria descriptiva.

40 El término “grupo saliente” como se usa en la presente memoria tiene el mismo significado para los expertos en la técnica (*Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure* – Tercera edición por Jerry March, John Wiley and Sons Ed.; 1985, página 179) y representa un grupo que es parte de y está unido a una molécula de sustrato; en una reacción en la que la molécula de sustrato experimenta una reacción de desplazamiento (por ejemplo con un nucleófilo) el grupo saliente es desplazado.

El término “grupo sulfonato” como se usa en la presente memoria representa un grupo de fórmula –O–SO₂–Rⁱ en el que Rⁱ es un alquilo o arilo como se han definido anteriormente en la presente memoria descriptiva. Los grupos sulfonato preferidos son los grupos metanosulfonato, para-toluenosulfonato o trifluorometanosulfonato.

45 En un modo de realización según el primer aspecto de la presente invención, R¹ es un alquilo C₁₋₄ o un alqueno C_{2-C4}. En un modo de realización adicional según el primer aspecto de la presente invención R¹ es n-propilo o 2,2-difluorovinilo.

En un modo de realización según el primer aspecto de la presente invención, R^2 es un alquilo C_{1-4} . En otro modo de realización según el primer aspecto de la presente invención R^2 es fenilo.

5 En un modo de realización según el primer aspecto de la presente invención, X es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOH}$ o $-\text{COOR}^3$, donde R^3 es un alquilo C_{1-4} . En otro modo de realización según el primer aspecto de la presente invención X es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$.

En un modo de realización según el primer aspecto de la presente invención, X^1 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ o $-\text{COOR}^3$, donde R^3 es un alquilo C_{1-4} . En otro modo de realización según el primer aspecto de la presente invención X^1 es $-\text{COOR}^3$, donde R^3 es un alquilo C_{1-4} .

10 En un modo de realización según el primer aspecto de la presente invención, X^2 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ o $-\text{COOR}^3$, donde R^3 es un alquilo C_{1-4} . En otro modo de realización según el primer aspecto de la presente invención X^2 es $-\text{COOR}^3$, donde R^3 es un alquilo C_{1-4} .

En un modo de realización particular R^3 es metilo.

En un modo de realización según el primer aspecto de la presente invención, R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En otro modo de realización según el primer aspecto de la presente invención R^4 es hidrógeno.

15 En un modo de realización según el primer aspecto de la presente invención, R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En otro modo de realización según el primer aspecto de la presente invención R^5 es hidrógeno.

En un modo de realización según el primer aspecto de la presente invención, Y es un halógeno o un grupo sulfonato. En otro modo de realización según el primer aspecto de la presente invención Y es bromo, un metanosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato.

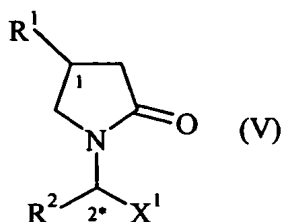
20 En un modo de realización según el primer aspecto de la presente invención, al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto de fórmula (II) tiene el centro estereogénico indicado por (2*) en configuración (R).

25 Las sales del compuesto de fórmula (III) son preferiblemente sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio, potasio o litio.

El procedimiento según la presente invención se obtiene generalmente a una temperatura que va de 0°C a 100°C , preferiblemente que van de 0°C a 70°C , más preferiblemente que van de 0°C a 20°C .

El compuesto de fórmula (I) en el que X es $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ se puede obtener directamente haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) en el que X^1 es $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ con un compuesto de fórmula (III).

30 Alternativamente, el compuesto de fórmula (II) en el que X^1 es $-\text{COOR}^3$ o $-\text{COOH}$ se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (III), o sus sales, para obtener el compuesto de fórmula (V),



35 en la que,
 R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula (I);
 X^1 es $-\text{COOR}^3$ y $-\text{COOH}$;
 R^3 es un alquilo C_{1-10} .

40 El compuesto de fórmula (V) se puede convertir adicionalmente en un compuesto de fórmula (I) en la que X es $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ según los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica o según uno de los métodos descritos en la solicitud de patente internacional publicada con el número WO 03/014080.

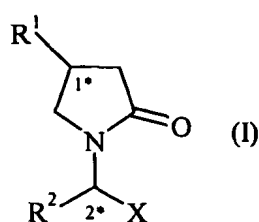
- 5 Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) se puede obtener por amonolisis del compuesto de fórmula (V). Dicha amonolisis se puede realizar en presencia de agua según las condiciones descritas en la solicitud de patente internacional publicada con el número WO 03/014080, Cuando R^1 es diferente de hidrógeno, los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (V) tienen al menos dos centros estereogénicos en su estructura que están indicados por (1*) y (2*). Estos centros estereogénicos pueden estar presentes en configuración R o S, usándose dicha notación R o S según las reglas descritas en *Pure App. Chem.* 45 (1976) 11-30.
- Los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (V) pueden ser independientemente una mezcla de diastereoisómeros.
- 10 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (V) son independientemente una mezcla de epímeros.
- El término “epímeros” como se usa en la presente memoria cuando se refiere a diastereoisómeros, se define como dos diastereoisómeros que tienen solo un centro estereogénico en una configuración diferente uno del otro.
- Los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (V) más preferidos son independientemente una mezcla de epímeros con respecto al centro estereogénico (1*).
- 15 Dicha mezcla puede comprender los epímeros en una relación igual a 1. Ventajosamente, dicha mezcla comprende epímeros en una relación distinta de 1.
- En un modo de realización particular, los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (V) según la presente invención están diastereoisoméricamente enriquecidos.
- 20 La expresión “diastereoisoméricamente enriquecido” como se usa en la presente memoria cuando se refiere a un compuesto particular significa que al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (2*) en una configuración (R) o (S) dada y que más de 50%, preferiblemente más de 75%, más preferiblemente más de 85%, lo más preferiblemente más de 94% del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (1*) en una configuración (R) o (S) dada.
- 25 Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (V) según la presente invención son esencialmente diastereoisoméricamente puros.
- La expresión “esencialmente diastereoisoméricamente puro” cuando se refiere a un compuesto particular significa que al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (2*) en una configuración (R) o (S) dada y que preferiblemente 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (1*) en una configuración (R) o (S) dada.
- 30 El compuesto esencialmente diastereoisoméricamente puro de fórmula (I) se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (II) con un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (III).
- 35 Los modos de realización particulares para los grupos R, X e Y son como se han definido anteriormente para el primer aspecto de la presente invención.
- 40 Preferiblemente, cuando R^1 es un n-propilo, al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto de fórmula (III) tiene el centro estereogénico indicado por (1*) en configuración (R).
- Preferiblemente, cuando R^1 es 2,2-difluorovinilo, al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto de fórmula (III) tiene el centro estereogénico indicado por (1*) en configuración (S).
- 45 Preferiblemente, al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto de fórmula (I) tiene el centro estereogénico indicado por (2*) en configuración (S).
- En otro modo de realización particular según la presente invención cuando R^1 es 2,2-difluorovinilo, al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso

lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto de fórmula (III) tiene el centro estereogénico indicado por (1*) en configuración (S) y al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto de fórmula (III) tiene el centro estereogénico indicado por (2*) en configuración (S).

- 5 Los compuestos esencialmente ópticamente puros de fórmula (III) pueden ser sintetizados según los métodos descritos en las solicitudes de patentes europeas N° 05020080.7 y N° 05023133.1 o según cualquier método convencional conocido por los expertos en la técnica.

Ejemplos de los compuestos de fórmula (III) según la presente invención son (R)-4-propilpirrodilina-2-ona, 4-(2,2-difluorovinil)pirrodilina-2-ona y (S)-4-(2,2-difluorovinil)pirrodilina-2-ona.

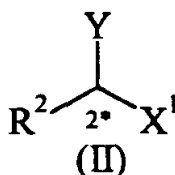
- 10 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I),



en la que,

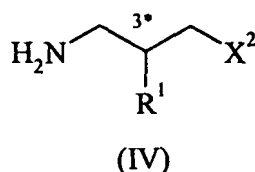
- 15 R¹ es un alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₆,
 R² es un alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₆,
 X es -CONR⁴R⁵, -COOH, -COOR³ o -CN,
 R³ es un alquilo C₁₋₁₀,
 R⁴ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₀,
 R⁵ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₀,

- 20 cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (II)



en la que

- 25 R² es como se ha definido anteriormente aquí para un compuesto de fórmula (I),
 X¹ es como se ha definido anteriormente aquí para un compuesto de fórmula (I), e
 Y es un grupo saliente elegido entre halógeno, un grupo sulfonato o -N₂⁺
 con un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (IV), o una de sus sales,



- 30 en el que
 R² es como se ha definido anteriormente aquí para un compuesto de fórmula (I), y
 X² es como se ha definido anteriormente aquí para un compuesto de fórmula (I),

en presencia de una base elegida entre hidruro de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, isopropóxido de sodio, *terc*-butóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina, carbonato de cesio y triisopropilamina; y

5 en un disolvente elegido entre metanol, isopropanol, *terc*-butanol, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, diclorometano, acetonitrilo y tolueno y sus mezclas.

En un modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, R^1 es un alquilo C_{1-4} o un alqueno C_{2-4} . En otro modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, R^1 es propilo o difluorovinilo.

En un modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, R^2 es un alquilo C_{1-4} . En otro modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, R^2 es etilo.

10 En un modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, X es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOH}$ o $-\text{COOR}^3$, en la que R^3 es un alquilo C_{1-4} . En otro modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, X es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$.

15 En un modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, X^1 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ o $-\text{COOR}^3$, en la que R^3 es un alquilo C_{1-4} . En otro modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, X es $-\text{COOR}^3$, en la que R^3 es un alquilo C_{1-4} .

En un modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, X^2 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ o $-\text{COOR}^3$, en la que R^3 es un alquilo C_{1-4} . En otro modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, X es $-\text{COOR}^3$ en la que R^3 es un alquilo C_{1-4} .

20 En un modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En otro modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención R^4 es hidrógeno.

En un modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En otro modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención R^5 es hidrógeno.

25 En un modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención, Y es un halógeno o un grupo sulfonato. En otro modo de realización según el segundo aspecto de la presente invención Y es bromo, un metanosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato.

En un modo de realización particular según la presente invención R^1 es n-propilo o 2,2-difluorovinilo; R^2 es etilo; X es $-\text{CONH}_2$; X^1 o X^2 es $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$ o $-\text{COOMe}$; e Y es bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato.

30 En un modo de realización particular, al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto de fórmula (IV) tiene el centro estereogénico indicado por (3*) en configuración (S) cuando R^1 es 2,2-difluorovinilo.

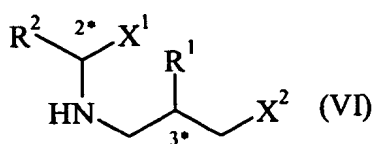
En otro modo de realización particular, al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto de fórmula (IV) tiene el centro estereogénico indicado por (3*) en configuración (R) cuando R^1 es n-propilo.

35 Ejemplos de sales de los compuestos de fórmula (IV) son sulfato, acetato, trifluoroacetato, hidrobromuro o hidrocloreuro.

La reacción del compuesto (II) con un compuesto (IV) generalmente se produce en presencia de una base.

Los procedimientos según la presente invención se realizan generalmente a una temperatura que va de 0°C a 100°C, preferiblemente que va de 0°C a 70°C.

40 La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) generalmente produce un compuesto de fórmula (VI), cuyo compuesto puede ser convertido adicionalmente en un compuesto de fórmula (I), por ejemplo por ciclación, según los métodos descritos en la solicitud de patente internacional publicada con el número WO 01/62726.



Por ejemplo, el compuesto de fórmula (VI) se puede hacer reaccionar con o sin una cantidad catalítica de 2-hidroxi-piridina en tolueno a una temperatura comprendida entre 50°C y 100°C.

5 Así, en un modo de realización particular, el procedimiento según el segundo aspecto de la invención comprende además la ciclación del compuesto de fórmula (VI).

Así, en un aspecto posterior, la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (VI) para la síntesis de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) en la que X es $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ se pueden obtener directamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) en la que X^1 es $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$.

10 El compuesto de fórmula (VI) en la que X^1 es $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que (VI) X^1 es $-\text{CO-NR}^4\text{R}^5$ con un compuesto de fórmula (IV).

15 Alternativamente, el compuesto de fórmula (II) en la que X^1 es $-\text{COOR}^3$ o $-\text{COOH}$ se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (IV) para obtener un compuesto de fórmula (VI) en la que X^1 es $-\text{COOR}^3$ o $-\text{COOH}$ que subsiguientemente se convierte en un compuesto de fórmula (V) en la que X^1 es $-\text{COOR}^3$ o $-\text{COOH}$. Dicho compuesto de fórmula (V) se convierte en un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente aquí en la memoria descriptiva.

R^1 , R^2 , X^1 y X^2 en los compuestos de fórmula (VI) son como se han definido para los compuestos de fórmula (II) y de fórmula (IV) en la memoria descriptiva anterior.

En un modo de realización particular según este aspecto de la invención los compuestos de fórmula (VI) son diastereoisoméricamente enriquecidos.

20 En otro modo de realización particular según este aspecto de la invención los compuestos de fórmula (VI) son esencialmente diastereoisoméricamente puros.

25 Así, en un modo de realización particular adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto esencialmente diastereoisoméricamente puro de fórmula (VI) en la que R^1 es un alquilo C_{1-10} o alquenido C_{2-6} , siendo R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 y X^2 como se ha definido aquí anteriormente en la memoria descriptiva, para la síntesis de un compuesto esencialmente diastereoisoméricamente puro de fórmula (I) en la que R^1 es un alquilo C_{1-10} o alquenido C_{2-6} , siendo R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X^1 como se ha definido aquí anteriormente en la memoria descriptiva.

En particular, los compuestos esencialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI) en la que R^1 es n-propilo se usan para la síntesis de brivaracetam.

30 Ejemplos de compuestos esencialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI) en la que R^1 es n-propilo son el ácido (R)-3-[[[(S)-1-carboxipropilamino]metil]hexanoico, (R)-3-[[[(S)-1-carboxipropilamino]metil]hexanoato de metilo, (R)-3-[[[(S)-1-carboxipropilamino]metil]hexanoato de etilo, ácido (R)-3-[[[(S)-1-metoxicarbonilpropilamino]metil]hexanoico, (R)-3-[[[(S)-1-metoxicarbonilpropilamino]metil]hexanoato de metilo, (R)-3-[[[(S)-1-metoxicarbonilpropilamino]metil]hexanoato de etilo, ácido (R)-3-[[[(S)-1-carbamoilpropilamino]metil]hexanoico, (R)-3-[[[(S)-1-carbamoilpropilamino]metil]hexanoato de metilo y (R)-3-[[[(S)-1-carbamoilpropilamino]metil]hexanoato.

35 En particular, los compuestos esencialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI) en la que R^1 es 2,2-difluorovinilo se puede usar para la síntesis del seletracetam.

40 Ejemplos de compuestos esencialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI) en la que R^1 es 2,2-difluorovinilo son el ácido (S)-3-[[[(S)-1-carboxipropilamino]metil]-5,5-difluoropent-4-enoico, (S)-3-[[[(S)-1-carboxipropilamino]metil]-5,5-difluoropent-4-enoato de metilo, (S)-3-[[[(S)-1-carboxipropilamino]metil]-5,5-difluoropent-4-enoato de etilo, ácido (S)-3-[[[(S)-1-metoxicarbonilpropilamino]metil]-5,5-difluoropent-4-enoico, (S)-3-[[[(S)-1-metoxicarbonilpropilamino]metil]-5,5-difluoropent-4-enoato de metilo, (S)-3-[[[(S)-1-metoxicarbonilpropilamino]metil]-5,5-difluoropent-4-enoato de etilo, ácido (R)-3-[[[(S)-1-carbamoilpropilamino]metil]-5,5-difluoropent-4-enoico, (R)-3-[[[(S)-1-carbamoilpropilamino]metil]-5,5-difluoropent-4-enoato de metilo, (R)-3-[[[(S)-1-carbamoilpropilamino]metil]-5,5-difluoropent-4-enoato y ácido 4-[(S)-1-carboxipropilamino]butírico.

Los compuestos esencialmente ópticamente puros de fórmula (II) están disponibles comercialmente o alternativamente pueden ser sintetizados, por ejemplo por resolución química o por síntesis enantioselectiva, según cualquiera de los métodos descritos en las siguientes referencias: Bottini *et al.*, *J. Org. Chem.* 1963, 28, 156-158; Belluci *et al.*, *Tetrahedron* 1969, 25 (18), 4167-4172; Compagnone *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 1713-1719; Chenault *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1987, 52 (12), 2608-2611; Hoekstra *et al.*, *Org. Process Research & Development*, 1997, 1, 26-38; Lee, *Tetrahedron*, 1967, 23, 359-363; Feroelli, *Il Farmaco*, 1997, 52 (6-7), 367-374; Boyes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2000, 2759-2765.

Los compuestos de fórmula (IV) están disponibles comercialmente o alternativamente pueden ser sintetizados según cualquier método convencional conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo por apertura de anillo del correspondiente derivado de la pirrolidona por tratamiento con una disolución ácida alcohólica o según el método descrito en Kenda *et al.* en *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 530-549.

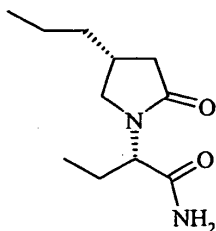
Los ejemplos de compuestos de fórmula (IV) según la presente invención son el ácido (R)-3-propil-4-aminobutírico, (R)-3-propil-4-aminobutirato de metilo, (R)-3-propil-4-aminobutirato de etilo, ácido (S)-3-(2,2-difluorovinil)-4-aminobutírico, (S)-3-(2,2-difluorovinil)-4-aminobutirato de metilo y (S)-3-(2,2-difluorovinil)-4-aminobutirato de etilo.

Los compuestos de fórmula (II) en los que Y es $-N_2^+$ se pueden generar in situ a partir del correspondiente grupo amino, por reacción con $NaNO_2$ en presencia de un ácido según los métodos descritos, por ejemplo, en las siguientes referencias: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 234; *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 1096; *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112 (17), 6488; *Helv. Chem. Acta*, 1963, 46, 927 o según cualquier método convencional conocido por los expertos en la técnica.

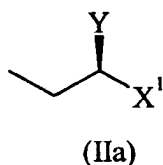
Ejemplos de compuestos de fórmula (II) según la presente invención son el ácido (R)-2-bromobutírico, (R)-2-bromobutirato de metilo, (R)-2-bromobutirato de etilo, (R)-2-bromobutiramida, ácido (R)-2-metanosulfoniloxibutírico, (R)-2-metanosulfoniloxibutirato de metilo, (R)-2-metanosulfoniloxibutirato de etilo, (R)-1-carbamoil propil éster del ácido metanosulfónico, ácido (R)-2-p-toluenosulfoniloxibutírico, (R)-2-p-toluenosulfoniloxibutirato de metilo, (R)-2-p-toluenosulfoniloxibutirato de etilo, (R)-1-carbamoil propil éster del ácido p-toluenosulfónico, (R)-1-carboxi-propanodiazonio, (R)-1-metoxicarbonil-propanodiazonio, (R)-1-etoxicarbonil-propanodiazonio, (R)-1-carbamoil-propanodiazinio, ácido (R)-2-bromopropionico, (R)-2-bromopropinato de metilo, (R)-2-bromopropinato de etilo, (R)-2-bromopropinamida, ácido (R)-2-metanosulfoniloxibutírico, (R)-2-metanosulfoniloxipropionato de metilo, (R)-2-metanosulfoniloxipropionato de etilo, (R)-1-carbamoil etil éster del ácido metanosulfónico, (R)-2-p-toluenosulfoniloxipropiónico, (R)-2-p-toluenosulfoniloxipropionato de metilo, (R)-2-p-toluenosulfoniloxipropionato de etilo, (R)-1-carbamoil etil éster del ácido p-toluenosulfónico, (R)-1-carboxi-etanodiazonio, (R)-1-metoxicarbonil-etanodiazonio, (R)-1-etoxicarbonil-etanodiazonio, (R)-1-carbamoil-etanodiazonio, ácido (R)-2-tifluorometanosulfoniloxibutírico, (R)-2-tifluorometanosulfoniloxibutirato de metilo, (R)-2-tifluorometanosulfoniloxibutirato de etilo y (R)-1-carbamoil propil éster del ácido trifluorometanosulfónico.

El procedimiento según la presente invención puede comprender opcionalmente una etapa de separación de los diferentes diastereoisómeros, particularmente una etapa de separación de uno o más de los diferentes diastereoisómeros de cualquiera de los compuestos de fórmula (I), (IV), (V) o (VI). Dicha separación se puede obtener por cromatografía líquida en columna o por recristalización según los métodos convencionales conocidos por los expertos.

En un modo de realización adicional particular, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de brivacetam



cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (IIa),



en la que

X¹ es -CONR⁴R⁵, -COOH o -COOR³;

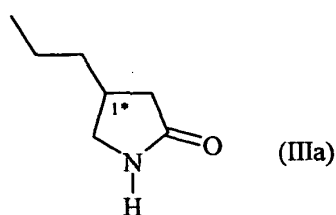
R³ es un alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄;

Y es in grupo saliente elegido entre halógeno, un grupo sulfonato o -N₂⁺,
con un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (IIIa), o sus sales,

5

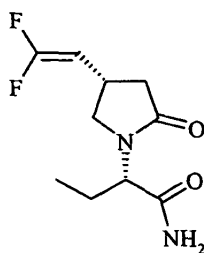


10 En un modo de realización, X¹ es -CONR⁴R⁵ o -COOR³. En otro modo de realización X¹ es -CONR⁴R⁵. En un modo de realización adicional X¹ es -CONH₂.

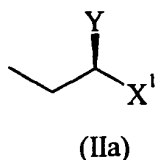
En un modo de realización Y es un halógeno o un grupo sulfonato. En otro modo de realización Y es bromo, un grupo metanosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato.

15 En un modo de realización, el compuesto de fórmula (IIIa) es la (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona esencialmente ópticamente pura.

En otro modo de realización particular adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de seletacetam,



cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (IIa),



20

en la que

X¹ es -CONR⁴R⁵, -COOH o -COOR³;

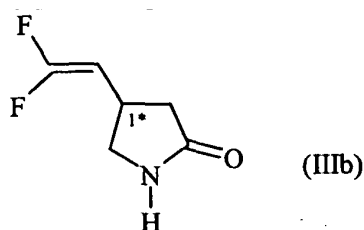
R³ es un alquilo C₁₋₄;

R⁴ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄;

Y es in grupo saliente elegido entre halógeno, un grupo sulfonato o -N₂⁺,
con un compuesto esencialmente ópticamente activo de fórmula (IIIb), o sus sales,

25

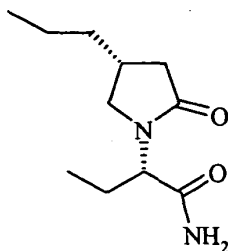


En un modo de realización, X^1 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ o $-\text{COOR}^3$. En otro modo de realización X^1 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$. En un modo de realización adicional X^1 es $-\text{CONH}_2$.

5 En un modo de realización Y es un halógeno o un grupo sulfonato. En otro modo de realización Y es bromo, un grupo metanosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato.

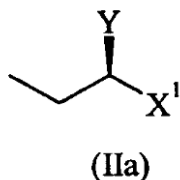
En un modo de realización, el compuesto de fórmula (IIIb) es la (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona esencialmente ópticamente pura.

En un modo de realización particular adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de brivaracetam,



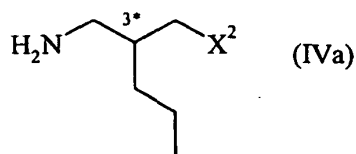
10

cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (IIa),



15 en la que
 X^1 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOH}$ o $-\text{COOR}^3$;
 R^3 es un alquilo C_{1-4} ;
 R^4 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} ;
 R^5 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} ;

Y es in grupo saliente elegido entre halógeno, un grupo sulfonato o $-\text{N}_2^+$, con un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (IVa), o sus sales,



20

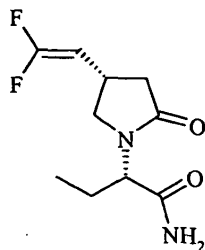
25 en la que
 X^2 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOH}$ o $-\text{COOR}^3$;
 R^3 es un alquilo C_{1-4} ;
 R^4 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} ;
 R^5 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} .

En un modo de realización, X^1 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ o $-\text{COOR}^3$. En otro modo de realización X es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$. En un modo de realización adicional X^1 es $-\text{CONH}_2$.

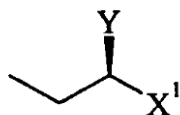
En un modo de realización Y es un halógeno o un grupo sulfonato. En otro modo de realización Y es bromo, un grupo metanosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato.

5 En un modo de realización, X^2 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ o $-\text{COOR}^3$. En otro modo de realización X es $-\text{COOR}^3$.

En otro modo de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de seletracetam,



cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (IIa),



(IIa)

10

en la que

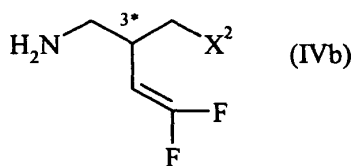
X^1 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOH}$ o $-\text{COOR}^3$;

R^3 es un alquilo C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} ;

15 R^5 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} ;

Y es in grupo saliente elegido entre halógeno, un grupo sulfonato o $-\text{N}_2^+$, con un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (IVb), o sus sales,



(IVb)

20

en la que

X^2 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^3$ o $-\text{CN}$;

R^3 es un alquilo C_{1-4} ;

R^4 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} ;

R^5 es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} .

25

En un modo de realización, X^1 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ o $-\text{COOR}^3$. En otro modo de realización X^1 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$. En un modo de realización adicional X^1 es $-\text{CONH}_2$.

En un modo de realización Y es un halógeno o un grupo sulfonato. En otro modo de realización Y es bromo, un grupo metanosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato.

En un modo de realización, X^2 es $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ o $-\text{COOR}^3$. En otro modo de realización X es $-\text{COOR}^3$.

En un modo de realización particular según la presente invención, al menos 95%, preferiblemente al menos 96%, más preferiblemente al menos 97%, lo más preferiblemente al menos 98% e incluso lo más preferiblemente al menos 99% del compuesto de fórmula (IVa) tiene el centro estereogénico indicado por (3*) en configuración (R) y el compuesto (IVb) tiene el centro estereogénico indicado por (3*) en configuración (S).

5 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con propósitos de ilustración y no pretenden, ni deberían ser entendidos, como limitantes de la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer variaciones y modificaciones rutinarias de los presentes ejemplos sin salir del espíritu o del alcance de la invención.

10 La caracterización de los compuestos de los siguientes ejemplos se realiza usando las siguientes técnicas y condiciones:

15 Los espectros de RMN se registran en un espectrómetro Bruker 400 MHz. El compuesto se estudia en una disolución de DMSO-d₆ (o CDC13) con una temperatura de la sonda de 313K o 300K y una concentración de 15 mg/ml. El instrumento se bloquea en la señal del deuterio para el DMSO-d₆ (o el CDC13). Los desplazamientos químicos se dan en ppm tomando el TMS como patrón interno.

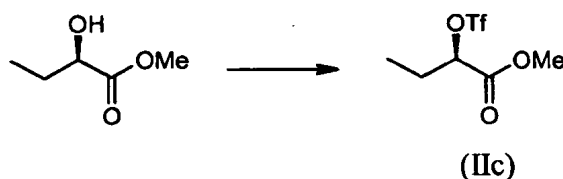
20 Los espectros de cromatografía de gases se registran en un sistema Thermo Finnigan Trace-2000 equipado con una columna Altech GC DB-1701 (15 m x 0,25 mm d.i. x 0,25 μm de grosor de película). Se usó dihidrógeno como gas portador en un flujo constante de 1,5 ml/minuto. La muestra (1 μl) se inyecta en modo fraccionado/no fraccionado (inyector, 250°C, inyección con aguja caliente, con automuestreador CTC Comil-PAL) y la temperatura del horno se programa como sigue: aumento de 50°C a 280°C (15,3°/minuto) y mantener durante 20 minutos. La temperatura del detector (FID-AUX) se programa a 300°C.

Los análisis de cromatografía líquida de altas prestaciones (HPLC) quiral se realizan usando uno de los siguientes sistemas:

25 - Un sistema TSP montado con una columna Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, 5,0 μm. El eluyente es una mezcla constante de n-hexano/etano/ácido trifluoroacético (96/3,9/0,1) y el flujo se programa a 1,5 ml/minuto. El tiempo de ejecución es de 30 minutos y la cromatografía se realiza a 25°C.

30 - Un sistema TSP montado con una columna Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, 5,0 μm. El eluyente es una mezcla constante de 67% de disolvente A (0,1% de dietilamina en n-heptano) y 33% de disolvente B (0,1% de dietilamina en etanol). El flujo se programa a 1,0 ml/minuto y la temperatura de la columna se programa a 25°C.

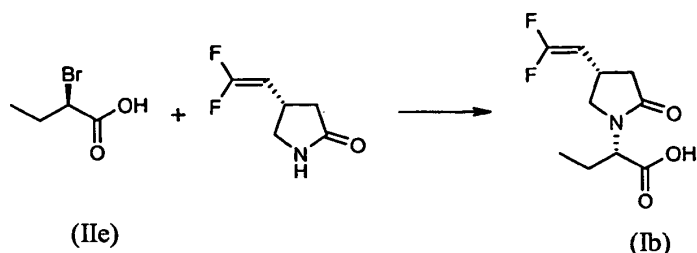
Ejemplo 1: Síntesis del (R)-2-trifluorometanosulfonyloxibutirato de metilo (IIc) (compuesto (II) con R² = Et, X¹ = COOMe, Y = OTf).



35 Una mezcla de (R)-2-hidroxibutirato de metilo (5,0 g, 42,3 mmoles) y piridina (3,7 g, 46,8 mmoles, 1,1 equiv.) en diclorometano (25 ml, 5 vol.) se añadió gota a gota durante un periodo de 30 minutos a una disolución de anhídrido triflico (13,13 g, 46,5 mmoles, 1,1 equiv.) en diclorometano (50 ml, 10 vol.) enfriado a 0-5°C. A continuación se calentó la mezcla a 20°C y se añadió agua (50 ml, 10 vol.). Se separaron las fases acuosas y orgánicas y la fase orgánica se lavó con 50 ml de agua. Después de secar sobre sulfato de sodio (4,0 g) se separó la fase orgánica y la fase orgánica se lavó con 50 ml de agua. Después de secar sobre sulfato de sodio (4,0 g) la fase orgánica se concentró a presión reducida para obtener (R)-2-trifluorometanosulfonyloxibutirato de metilo puro como un aceite amarillo (10,0 g, 39,9 mmoles, 94%).

40

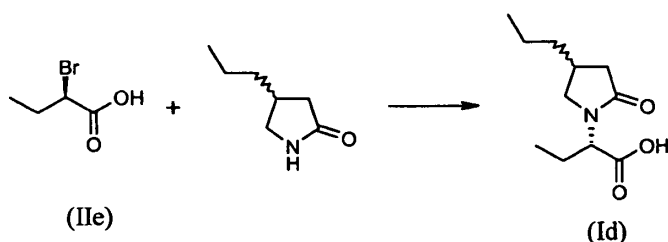
Ejemplo 2: Síntesis del ácido (S)-2-[(S-4)-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidin-1-il]butírico (Ib) (compuesto (I) con R¹ = 2,2-difluorovinil, R² = Et, X = COOH).



5 A una disolución de (S)-4-(2,2-difluorovinil)pirrolidona-2-ona (0,59 g, 4,0 mmoles, 2 equiv.) esencialmente ópticamente puro en tetrahidrofurano (5 ml, 12 vol.) a temperatura ambiente se le añadió hidruro de sodio (60% en dispersión oleosa, 0,16 g, 4,0 mmoles, 2 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadió ácido (R)-2-bromobutírico (IIe) (0,33 g, 2 mmoles, 1 equiv.) en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó hasta la conversión completa. Después de 48 horas, se añadió HCl al 10% en disolución acuosa (2 ml) y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad a presión reducida para dar ácido (S)-2-[(S-4)-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidin-1-il]butírico (0,19 g, 0,8 mmoles, 41%).

10 RMN ¹H □H de (Ib) (400 mHz, CDC13): 0,95 (3H, t, J 7,5), 1,65-1,77 (1H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,31 (1H, dd, J 16,8; 8,0), 2,72 (1H, dd, J 16,8; 8,0), 3,12-3,22 (1H, m), 3,32 (1H, t, H 8,2), 3,53 (1H, t, H 8,2), 4,35 (1H, ddd, H 24,5; 9,5; 1,4), 4,67 (1H, dd, J 10,8; 4,9), 4,67 (1H, dd, J 10,8), 8,26 (1H, brs).

15 Ejemplos 3: Síntesis de los ácidos (S)-2-[4-propil-2-oxopirrolidin-1-il]butírico (Ix) (compuesto (I) con R¹ = n-propil, R² = Et, X = COOH).

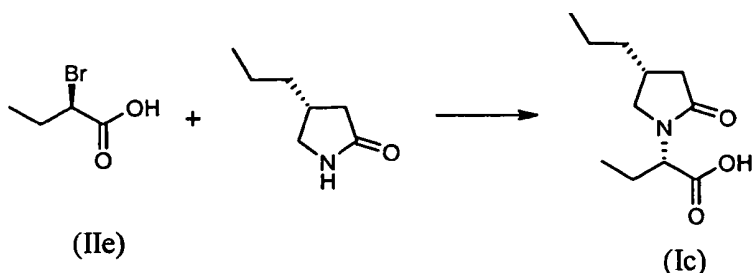


20 A una suspensión de NaH (60% en dispersión oleosa, 0,32 g, 8,0 mmoles, 4 equiv.), lavada previamente dos veces con heptano, se le añadió una disolución de 4-propil-pirrolidin-2-ona racémica (0,76 g, 6,0 mmoles, 3 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó hasta el final de la evolución del gas y se añadió ácido (R)-3-bromobutírico (0,33 g, 3,0 mmoles, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche. Se le añadió una disolución acuosa de NaOH 1M (15 ml) y se separaron las dos fases resultantes. La fase acuosa se lavó con diclorometano (3 x 15 ml) y a continuación se acidificó con una disolución de HCl 1N (hasta pH = 2). La fase acuosa ácida resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida produciendo una mezcla diastereomérica de ácido (S)-2-[4-propil-2-oxopirrolidin-1-il]butírico (0,26 g, 1,2 mmoles, 60%).

25 HPLC quiral: 90,3% (S,S y R,S no separados por la línea base)/4,0% (S,R)/5,7% (R,R)

30

Ejemplo 4: Síntesis del ácido (S)-2-[(S)-4-propil-2-oxopirrolidin-1-il]butírico (Ic) (compuesto (I) con R¹ = n-propil, R² = Et, X = COOH).

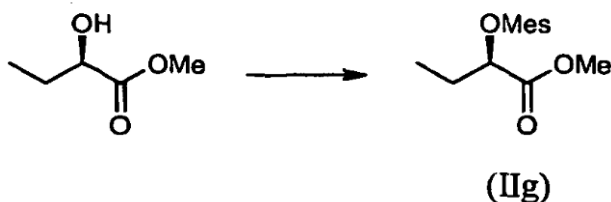


- 5 A una suspensión de NaH (60% en dispersión oleosa, 0,96 g, 24,0 mmoles, 4 equiv.) previamente lavada dos veces con heptano se le añadió una disolución de (S)-4-propil-pirrolidin-2-ona esencialmente ópticamente pura (2,30 g, 18,0 mmoles, 3 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml, 4,5 vol.). La mezcla se agitó hasta final de la evolución del gas y se le añadió ácido (R)-2-bromobutírico (1,00 g, 6 mmoles, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió una disolución acuosa de NaOH 1M (15 ml) y las dos fases resultantes se separaron.
- 10 La fase acuosa se lavó con diclorometano (3 x 15 ml) y a continuación se acidificó con una disolución de HCl 1M (16 ml). La fase acuosa ácida resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida produciendo ácido (S)-2-[(S)-4-propil-2-oxopirrolidin-1-il]butírico (0,97 g, 4,6 mmoles, 77%).

HPLC quiral: 95,9% (S,S)/4,1% (S,R).

- 15 RMN de ¹H 8H de (Ic) (400 MHz, CDCl₃): RMN de ¹H □H (400 MHz, CDCl₃): 0,94-0,95 (6H, m), 1,29-1,39 (2H, m), 1,42-1,50 (2H, m), 1,65-1,77 (1H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 2,17 (1H, dd, H 16,7; 8,2), 2,28-2,40 (1H, m), 2,60 (1H, dd, J 16,7; 8,2), 3,18 (1H, dd, J 9,3; 7,2), 3,43 (1H, dd, J 9,4; 7,9), 4,63 (1H, dd, J 10,7; 5,0), 9,01 (1H, brs).

Ejemplo 5: Síntesis del (R)-2-metanosulfoniloxibutirato de metilo (IIg) (compuesto (II) con R² = Et, X¹ = COOMe, Y = -OMes).



- 20 A una disolución de cloruro del ácido metanosulfónico (5,33 g, 46,5 mmoles, 1,1 equiv.) en diclorometano (50 ml, 11 vol.) enfriado a 0-5°C se le añadió durante un periodo de 30 minutos una mezcla de (R)-2-hidroxibutirato de metilo (5,1 g, 43,2 mmoles, 1 equiv.) y trietilamina (4,7 g, 46,5 mmoles, 1,1 equiv.) en diclorometano (25 ml). Cuando la conversión fue completa (TLC: metilciclohexano/acetato de etilo = 1/1 (v/v), tintado con ácido molibdatofosfórico; R_f = 0,5), la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadieron 50 ml de agua. Las dos fases resultantes se separaron y la fase orgánica se lavó con 50 ml de agua. La fase orgánica se lavó sobre carbonato de sodio y se concentró a presión reducida para producir (R)-2-metanosulfoniloxibutirato de metilo (IIg) como un aceite amarillo (8,5 g, 43,2 mmoles, 100%).
- 25

RMN de ¹H 5H (400 MHz, CDCl₃): 1,04 (3H, t, J 7,4), 1,89-2,03 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,00 (1H, dd, J 7,6; 4,6).

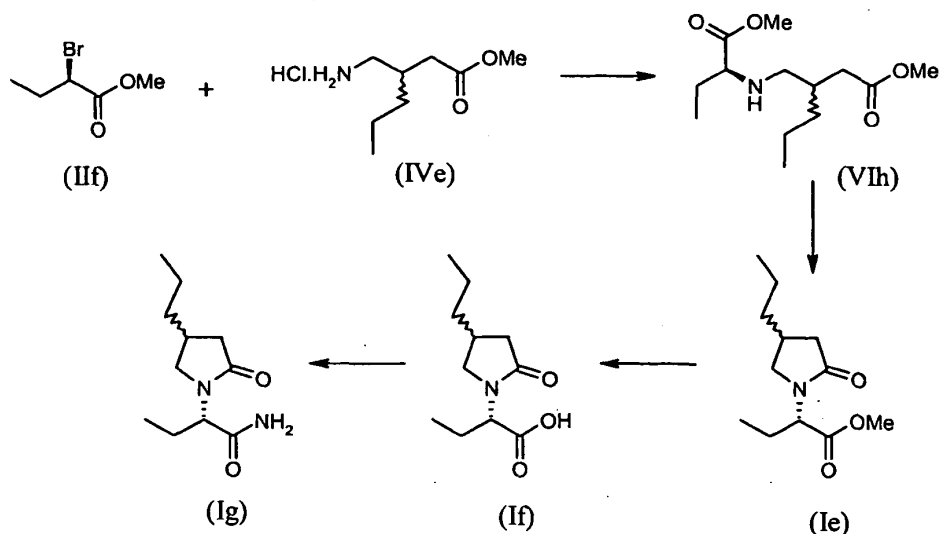
Ejemplo 6: Síntesis del (R)-1-carbamoil propil éster del ácido metanosulfónico (compuesto (Iii) con $R^2 = Et$, $X^1 = CONH_2$, $Y = -OMes$).



5 A una mezcla de (R)-2-hidroxi butiramida (4,2 g, 40,7 mmoles) y trietilamina (6,2 ml, 44,8 mmoles, 1,1 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió gota a gota a $-40^{\circ}C$ cloruro del ácido metanosulfónico (3,5 ml, 44,8 mmoles, 1,1 equiv.). Se dejó que la mezcla se calentara a $20^{\circ}C$ y se filtró sobre sulfato de magnesio (8 g). El precipitado se lavó dos veces con tetrahidrofurano (2 x 20 ml) y los filtrados combinados se concentraron a sequedad a presión reducida para producir el (R)-1-carbamoil propil éster del ácido metanosulfónico (Iii) como un sólido (7,9 g, 106%, hay presentes sales de hidrocloreuro de trietilamina).

10 RMN de 1H \square H (400 mHz, DMSO-d6): 0,89 (3H, t, J 7,4), 1,71-1,92 (2H, m), 3,22 (3H, s), 4,76 (1H, t, J 6,1), 7,45 (1H, s), 7,60 (1H, s).

Ejemplo 7: Síntesis de la (S)-2-[4-propil-2-oxopirrolidin-1-il]butiramida (Ix) (compuesto (I) con $R^1 = n$ -propil, $R^2 = Et$, $X = CONH_2$).

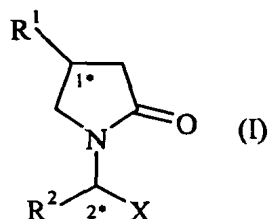


15 Una mezcla de carbonato de potasio en polvo (3,8 g, 27,6 mmoles, 5 equiv.), 4-amino-3-propilbutirato de etilo (IVe) (1,65 g, 8,3 mmoles, 1,5 equiv.) y metil éster del ácido (S)-2-bromobutírico (IIIf) esencialmente ópticamente puro (1,0 g, 5,5 mmoles, 1 equiv.) en acetonitrilo (25 ml, 25 vol.) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad produciendo el intermedio (Vih) como un aceite amarillo. El residuo crudo se disolvió en tolueno (20 ml) y se añadieron 0,1 g de hidroxipiridina. La disolución resultante se calentó a $80^{\circ}C$ durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de una disolución de NaOH 1M y se evaporó el tolueno a presión reducida. La disolución acuosa ácida se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 20 ml) y se acidificó hasta pH = 2 por adición de una disolución de HCl 1N. La disolución acuosa ácida se extrajo dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a sequedad para producir el intermedio ácido (If) bruto. Este se disolvió en THF (10 ml) y se añadió trietilamina. La disolución resultante se enfrió a $0^{\circ}C$ y se añadieron 0,2 ml de cloroformato de etilo. La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadieron 0,5 ml de amoniaco líquido a temperatura ambiente seguido por K_2CO_3 (0,24, 1,7 mmoles) y HCl acuoso 1M (12 ml). La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron produciendo 0,38 g (1,8 mmoles, 32%) de (S)-2-[4-propil-2-oxopirrolidin-1-il]butiramida (Ig).

30 HPLC quiral: 44,34%/40,49%/7,73%/7,44%.

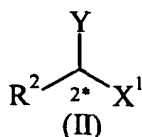
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I),



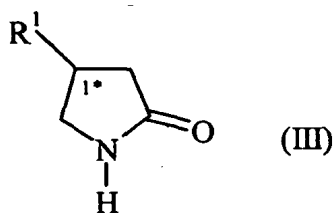
en la que:

- 5 R¹ es un alquilo C₁₋₁₀ o alquenilo C₂₋₆;
 R² es un alquilo C₁₋₁₀ o alquenilo C₂₋₆;
 X es -CONR⁴R⁵, -COOH, -COOR³ o -CN;
 R³ es un alquilo C₁₋₁₀;
 R⁴ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₀;
 10 R⁵ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₀;
 cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (II),



en la que,

- 15 R² es como se ha definido anteriormente en la presente memoria para el compuesto de fórmula (I),
 X¹ es como se ha definido anteriormente en la presente memoria para X en un compuesto de fórmula (I), e
 Y es un grupo saliente elegido entre halógeno, un grupo sulfonato o -N₂⁺,
 con un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (III), o sus sales,

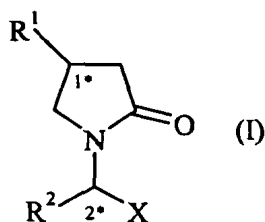


en el que R¹ es como se ha definido anteriormente en la presente memoria para el compuesto de fórmula (I),

- 20 en presencia de una base elegida entre hidruro de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, isopropóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio y *tert*-butóxido de potasio; y

en un disolvente elegido entre un compuesto de fórmula (III), metanol, isopropanol, *tert*-butanol, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, diclorometano, acetonitrilo y tolueno y sus mezclas.

2.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I),



en la que:

R¹ es un alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₆;

R² es un alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₆;

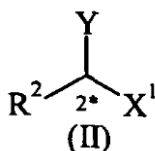
X es -CONR⁴R⁵, -COOH, -COOR³ o -CN;

R³ es un alquilo C₁₋₁₀;

R⁴ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₀;

R⁵ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₁₀;

cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (II),



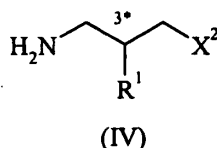
en la que,

R² es como se ha definido anteriormente en la presente memoria para el compuesto de fórmula (I),

X¹ es como se ha definido anteriormente en la presente memoria para X en un compuesto de fórmula (I), e

Y es un grupo saliente elegido entre halógeno, un grupo sulfonato o -N₂⁺,

con un compuesto esencialmente ópticamente puro de fórmula (IV), o sus sales,



en el que

R¹ es como se ha definido anteriormente en la presente memoria para el compuesto de fórmula (I), y

X² es como se ha definido anteriormente para X en el compuesto de fórmula (I);

en presencia de una base elegida entre hidruro de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, isopropóxido de sodio, *tert*-butóxido de sodio, *tert*-butóxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina, carbonato de cesio y triisopropilamina; y

en un disolvente elegido entre metanol, isopropanol, *tert*-butanol, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, diclorometano, acetonitrilo y tolueno y sus mezclas.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que R¹ es un alquilo C₁₋₄ o un alqueno C₂₋₄.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R² es un alquilo C₁₋₄.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que X o X¹ es -CONR⁴R⁵.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que Y es un halógeno o un grupo sulfonato.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que

Tri es n-propilo o 2,2-difluorovinilo;

R² es etilo;

X es -CONH₂;

5 X¹ es -CONH₂, -COOH o -COOMe; e

Y es bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que:

R¹ es hidrógeno, n-propilo o 2,2-difluorovinilo;

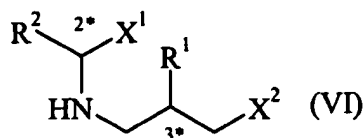
R² es etilo;

10 X es -CONH₂;

X¹ o X² es -CONH₂, -COOH o -COOMe; e

Y es bromo, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 2 que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula (VI),



15 en la que

R¹ es hidrógeno, un alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₆;

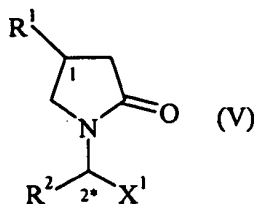
R² es un alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₆;

X es -CONR⁴R⁵, -COOH, -COOR³ o -CN;

20 X¹ es -CONR⁴R⁵, -COOH, -COOR³ o -CN; y

R³ es un alquilo C₁₋₁₀.

10.- Un procedimiento según la reivindicación 1 que comprende la amonólisis de un compuesto de fórmula (V),



25 en la que

R¹ es un alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₆;

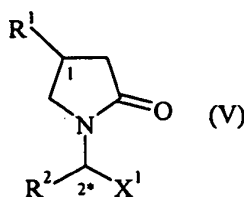
R² es un alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₆;

X¹ es -CONR³ o -COOH; y

R³ es un alquilo C₁₋₁₀;

en presencia de agua.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 2 que comprende la amonólisis de un compuesto de fórmula (V),



30

en la que

R¹ es un alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₆;

R² es un alquilo C₁₋₁₀ o alqueno C₂₋₆;

X¹ es -CONR³ o -COOH; y

R³ es un alquilo C₁₋₁₀;
en presencia de agua.

12.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (V) son esencialmente diastereoisoméricamente puros.

5 13.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el compuesto de fórmula (II) tiene el centro estereogénico indicado por (2*) en configuración (R) y los compuestos de fórmula (I) y (V) tienen el centro estereogénico indicado por (2*) en configuración (S).

14.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el que el compuesto de fórmula (I) es brivaracetam.

10 15.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 14 en el que el compuesto de fórmula (I) es seletracetam.