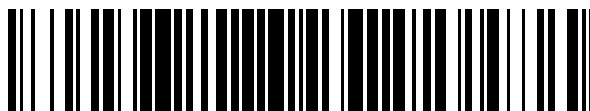


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 455**

51 Int. Cl.:
C07D 207/27 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04765134 .4**
- 96 Fecha de presentación: **13.09.2004**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1667967**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2006**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina**

30 Prioridad:
24.09.2003 EP 03021534

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.11.2012

73 Titular/es:
UCB PHARMA, S.A. (100.0%)
Allée de La Recherche 60
1070 Brussels , BE

72 Inventor/es:
SURTEES, JOHN;
LURQUIN, FRANÇOISE y
DIOUF, OUSMANE

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 390 455 T3

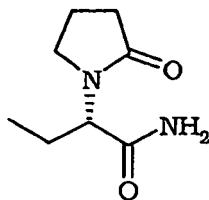
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

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

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina.

5 En la patente europea nº 0 162 036 se divulga (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida, a la que se hace referencia con la Denominación Común Internacional (DCI) de Levetiracetam,



Levetiracetam

como un agente protector para el tratamiento y la prevención de agresiones del sistema nervioso central de tipo hipóxico e isquémico. Este compuesto también es eficaz en el tratamiento de la epilepsia.

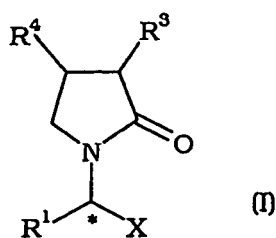
10 La preparación de Levetiracetam se ha descrito en la patente europea nº 0 162 036 y en la patente británica nº 2 225 322.

En el documento WO 01/62726 se han divulgado otros derivados de 2-oxo-1-pirrolidina y su síntesis. Esta solicitud de patente divulga de forma específica la síntesis de (2S)-2-(2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida usando una reacción en dos etapas en la que, en la primera etapa, se hace reaccionar 4-n-propil-hidroxifuranona con S-2-aminobutiramida en presencia de NaBH_4 con el objeto de formar y aislar la pirrolidona insaturada correspondiente, seguido por una segunda etapa de reacción, en la que la pirrolidona insaturada se hidrogena con NH_4COOH en presencia de un catalizador de Pd/C.

En Helv. Chim. Acta; EN; 75; 3; 1992, 892-900 se divulga la transformación de (1,5-dihidro-4-metoxi-2-oxo-2H-1-il)-acetamida para proporcionar 4-metoxi-2-oxopirrolidin-1-il)acetamida usando hidrogenil Pd/C.

20 La presente invención se refiere a un procedimiento sencillo y más económico para la preparación de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina de fórmula general (I) y sus sales,



en la que:

25 R^1 es R^a o R^b ;

R^3 y R^4 son iguales o distintos y es cada uno, de forma independiente, hidrógeno, hidroxilo, tior, halógeno, ciano, carboxi, ácido sulfónico, R^c , R^d , alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquiltio, ariltio, alcoxi, ariloxi, sulfonamida, acilo, éster, amido, aciloxi, esteroxi o amidooxi;

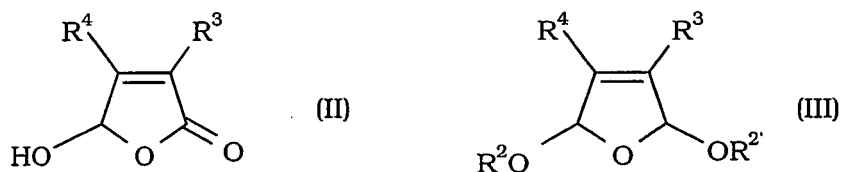
X es $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$ o $-\text{CN}$;

30 R^5 , R^6 , R^7 son iguales o distintos, y es cada uno, de forma independiente, hidrógeno, R^a o R^b ;

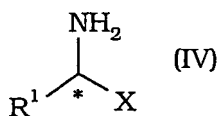
R^a es alquilo C_{1-20} o alquilo C_{1-20} sustituido con uno o más hidroxilo, tior, halógeno, ciano, carboxi, ácido sulfónico, R^b , alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquiltio, ariltio, alcoxi, ariloxi, sulfonamida, acilo, éster, amido, aciloxi, esteroxi y/o amidooxi;

R^b es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o los mismos sustituidos con uno o más R^a, hidroxilo, tiol, halógeno, ciano, carboxi, ácido sulfónico, arilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquiltio, ariltio, alcoxi, ariloxi, sulfonamida, heterocicloalquilo, heteroarilo, acilo, éster, amido, aciloxi, esteroxi y/o amidooxi;

que comprende la reacción de un derivado de furano de fórmula (II) o (III)



- 5 en la que R² y R² son iguales o distintos es cada uno alquilo C₁₋₁₀ o el mismo sustituido con arilo, con un compuesto de fórmula (IV)



y con H₂ en presencia de catalizador.

- 10 El término “alquilo”, tal como se usa en el presente documento, se define para que incluya radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales, cíclicos o ramificados o sus combinaciones y que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 6 átomos de carbono para alquilo no cíclico y de 3 a 8 átomos de carbono para cicloalquilo.

El término “arilo” tal como se usa en el presente documento, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por retirada de un hidrógeno, tal como fenilo, naftilo.

- 15 El término “heterocicloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, representa un alquilo cíclico (cicloalquilo), que tiene al menos un átomo de O, S y/o N que interrumpe la estructura de anillo carbocíclico tal como grupos tetrahydrofuranilo, tetrahydropirranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino y pirrolidinilo.

- 20 El término “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, representa un “arilo” como se ha definido antes, que tiene al menos un O, S y/o N que interrumpe la estructura de anillo carbocíclico, tal como piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, isobenzofurilo, benzotienilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, carbazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo.

El término “halógeno”, tal como se usa en el presente documento, incluye un átomo de Cl, Br, F, I.

El término “hidroxilo”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -OH.

- 25 El término “tiol”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -SH.

El término “ciano”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -CN.

El término “carboxi”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -COOH.

El término “ácido sulfónico”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -SO₃H.

- 30 El término “sulfonamida”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -SO₂NH₂ en el que uno o ambos hidrógenos pueden estar opcionalmente reemplazados por “alquilo”, “arilo”, “heteroarilo” y/o “heterocicloalquilo” o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

El término “acilo” tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula RCO- en el que R representa un “alquilo”, “arilo”, un resto “heterocicloalquilo” o “heteroarilo”, o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

- 35 El término “éster”, tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -COOR en el que R representa un “alquilo”, “arilo”, un resto “heterocicloalquilo” o “heteroarilo”, o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

El término "alcoxi", tal como se usa en el presente documento, incluye grupos -OR en los que R representa un "alquilo" o un resto "heterocicloalquilo", o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

El término "ariloxi", tal como se usa en el presente documento, incluye grupos -OR en los que R representa un "arilo" o un resto "heteroarilo", o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

- 5 El término "alquiltio" tal como se usa en el presente documento, incluye grupos -SR en los que R representa un "alquilo" o un resto "heterocicloalquilo", o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

El término "ariltio", tal como se usa en el presente documento, incluye grupos -SR en los que R representa un "arilo" o a un resto "heteroarilo", o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

- 10 El término "aciloxi", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula RCOO- en el que R representa un "alquilo", "arilo", un resto "heteroarilo" o "heterocicloalquilo", o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

El término "alquilsulfonilo", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -SO₂R en el que R representa un "alquilo" o un resto "heterocicloalquilo", o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

- 15 El término "arilsulfonilo", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -SO₂R en el que R representa un "arilo" o un resto "heteroarilo", o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

El término "alquilsulfinito", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -SO-R en el que R representa un "alquilo" o un resto "heterocicloalquilo", o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

El término "arilsulfinito", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -SO-R en el que R representa un "arilo" o un resto "heteroarilo", o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

- 20 El término "esteroxi", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -OCOOR, en el que R representa un "alquilo", "arilo", un resto "heteroarilo" o "heterocicloalquilo", o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

- 25 El término "amido", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -CONH₂ en el que uno o ambos de los átomos de hidrógeno pueden estar opcionalmente reemplazados por "alquilo", "arilo", "heteroarilo" y/o "heterocicloalquilo", o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

El término "amidooxi", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula -OCONH₂ en el que uno o ambos de los átomos de hidrógeno pueden estar opcionalmente reemplazados por "alquilo", "arilo", "heteroarilo" y/o "heterocicloalquilo" o los mismos sustituidos como se ha definido antes.

En el procedimiento de acuerdo con la presente invención,

- 30 R^a es preferentemente alquilo C₁₋₂₀ o alquilo C₁₋₂₀ sustituido con uno o más hidroxilo, tiol, halógeno, ciano, carboxi, ácido sulfónico, arilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinito, arilsulfinito, alquiltio, ariltio, alcoxi, ariloxi, sulfonamida, heterocicloalquilo, heteroarilo, acilo, éster, amido, aciloxi, esteroxi y/o amidooxi; y

- 35 R^b es preferentemente arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, o los mismos sustituidos con uno o más alquilo, hidroxilo, tiol, halógeno, ciano, carboxi, ácido sulfónico, arilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinito, arilsulfinito, alquiltio, ariltio, alcoxi, ariloxi, sulfonamida, heterocicloalquilo, heteroarilo, acilo, éster, amido, aciloxi, esteroxi y/o amidooxi.

En los compuestos de fórmula (I) y (IV),

X es preferentemente -CONR⁵R⁶, más preferentemente -CONH₂.

- 40 R¹ es preferentemente alquilo C₁₋₆, más preferentemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o isobutilo; lo más preferentemente metilo, etilo o n-propilo, en especial etilo.

En el procedimiento de la presente invención se usa preferentemente un derivado de furano de fórmula (II).

En los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), R³ es preferentemente hidrógeno, halógeno o un alquilo C₁₋₄. Más preferentemente R³ es hidrógeno.

- 45 Cuando se usa un derivado de furano de fórmula (II), R⁴ es preferentemente R^a o hidrógeno, más preferentemente alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más halógenos. Lo más preferentemente, R⁴ es n-propilo.

Cuando se usa un derivado de furano de fórmula (III), R³ y R⁴ son preferentemente iguales. En dicho caso, R³ y R⁴ se seleccionan más preferentemente de hidrógeno, halógeno o un alquilo C₁₋₄. Lo más preferentemente, R³ y R⁴ son hidrógeno.

En los derivados de furano de fórmula (III), R^2 y R^2' son preferentemente alquilo C_{1-4} o bencilo, lo más preferentemente metilo.

Por tanto, los compuestos de fórmulas (II) y (III) usados en el procedimiento de acuerdo con la invención se pueden obtener por cualquier procedimiento adecuado.

- 5 Los compuestos de fórmula (II) se obtienen preferentemente por reacción de un aldehído de fórmula (V) con un cetoácido de fórmula (VI) en presencia de una base tal como una amina secundaria cíclica, preferentemente morfolina, seguido de hidrólisis en condiciones ácidas. La reacción se lleva a cabo en general a una temperatura comprendida entre 25 °C y 100 °C, preferentemente entre 30 °C y 60 °C. Más preferentemente, el producto de reacción se purifica por extracción, en particular con un éter, en especial éter diisopropílico.



- 10 Por tanto, la presente invención también se refiere a la preparación de compuestos de fórmula (II) por el procedimiento citado antes en el presente documento.

El compuesto de fórmula (IV) usado en el procedimiento de acuerdo con la invención se puede obtener por cualquier medio adecuado para ello. Se obtiene preferentemente por neutralización de las sales correspondientes, más preferentemente a partir de la sal hidrocloreto o de ácido tartárico correspondiente, lo más preferentemente a partir de la sal hidrocloreto.

- 15

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en general en presencia de disolvente.

Disolventes preferentes se seleccionan de alcoholes, agua, ésteres tales como acetato de etilo y disolventes aromáticos tales como tolueno o mezclas de los mismos. Disolventes más preferentes son alcoholes. El disolvente más preferente es isopropanol.

- 20 Catalizadores preferentes de acuerdo con la invención son catalizadores a base de metales tales como catalizadores a base de Pd, Pt y Ni. Son más preferentes los catalizadores a base de Pd, lo más preferentemente Pd sobre C tal como Pd al 5% sobre carbón.

La reacción se lleva a cabo por lo general a una temperatura de desde 25 °C a 100 °C, preferentemente 30 °C a 60 °C, lo más preferentemente 40 °C.

- 25 El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en presencia de hidrógeno. El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo por lo general bajo presión de hidrógeno en el intervalo de 10^4 Pa a 10^6 Pa, preferentemente 2×10^4 Pa a 5×10^5 Pa y lo más preferentemente 2×10^4 Pa a 5×10^4 Pa, en un reactor cerrado.

El procedimiento de acuerdo con la presente invención también es aplicable a la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I).

- 30 El término "sales farmacéuticamente aceptables" de acuerdo con la invención incluye las formas de sales de adición de ácidos y de bases no tóxicas, terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I).

El procedimiento de acuerdo con la invención se refiere a la preparación de todas las formas estereoisoméricas tales como las formas enantioméricas y diastereoméricas geométricas y ópticas de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas (incluyendo racematos). Los compuestos de fórmula (I) y (IV) tienen al menos un centro estereogénico en su estructura, estando el átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno del anillo de pirrolidina. Este centro estereogénico está indicado por un asterisco (*) en los compuestos de fórmula (I) y (IV). Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, dicha notación R y S se usa de acuerdo con las reglas descritas en Pure. Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

- 35

El procedimiento de acuerdo con la invención es de aplicación preferentemente a la preparación de compuestos de fórmula (I) en la forma (S) o en la forma (R).

- 40

El término "forma (S)", tal como se usa en el presente documento, significa que el compuesto en cuestión está constituido por más de 50%, preferentemente más de 90% del enantiómero que tiene el átomo de carbono estereogénico indicado por un asterisco en la configuración S.

El término "forma (R)", tal como se usa en el presente documento, significa que el compuesto en cuestión está constituido por más de 50%, preferentemente más de 90% del enantiómero que tiene el átomo de carbono estereogénico indicado por un asterisco en la configuración R.

- 45

El procedimiento de acuerdo con la invención es particularmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula general (I) en la forma (S).

En este caso, el procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente usando un compuesto de fórmula (IV) en la forma (S) o en la forma (R).

- 5 Se encontró, de forma sorprendente, que no se produce racemización durante el procedimiento de la presente invención.

Cuando R³ y/o R⁴ son distintos de hidrógeno, los compuestos de fórmula (I) tienen al menos un centro estereogénico suplementario en su estructura, que es el átomo de carbono al que está unido dicho R³ y R⁴.

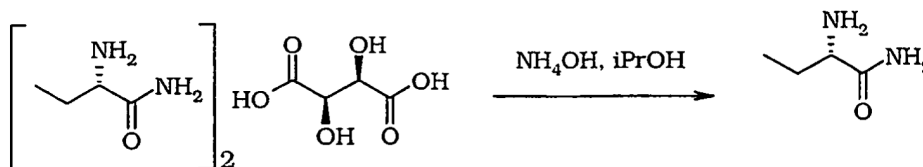
- 10 En este caso, el procedimiento puede contener una etapa adicional en la que se separen los diastereoisómeros obtenidos. Dicha separación se puede realizar por cualquier medio adecuado para ello. Preferentemente, esta se realiza por cromatografía, en particular, usando una fase estacionaria quiral.

- 15 El procedimiento de acuerdo con la invención es de aplicación particular a la preparación de compuestos de fórmula (I) en la forma (2S,4S) y (2S,4R). El término (2S,4S) [respectivamente (2S,4R)] tal como se usa en el presente documento, significa que el compuesto en cuestión está constituido por de 50%, preferentemente más de 90% del diastereoisómero que tiene el átomo de carbono estereogénico indicado por un asterisco en la configuración S y el átomo de carbono al que está unido R⁴ en la configuración S [respectivamente, configuración R].

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no se pretende, ni se interpretará, en modo alguno, que limitan la invención.

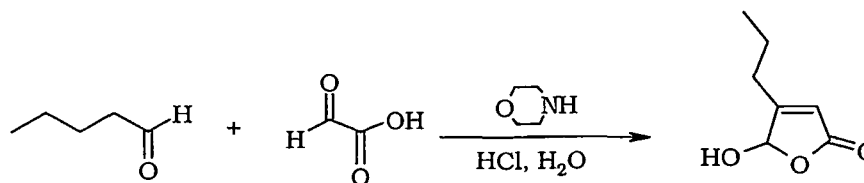
Ejemplo 1: Síntesis de (2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida

- 20 1.1 Síntesis de (2S)-2-aminobutiramida base libre



- 25 Se introducen 1800 ml de isopropanol en un reactor de 5 l. Se añaden con agitación a temperatura ambiente 1800 g de tartrato de (2S)-2-aminobutiramida. Se añaden lentamente 700 ml de una solución acuosa al 25% de hidróxido amónico mientras que se mantiene la temperatura por debajo de 25 °C. La mezcla se agita durante otras 3 horas y luego se deja completar la reacción a 18 °C durante 1 hora. Se filtra el tartrato amónico. Rendimiento: 86%.

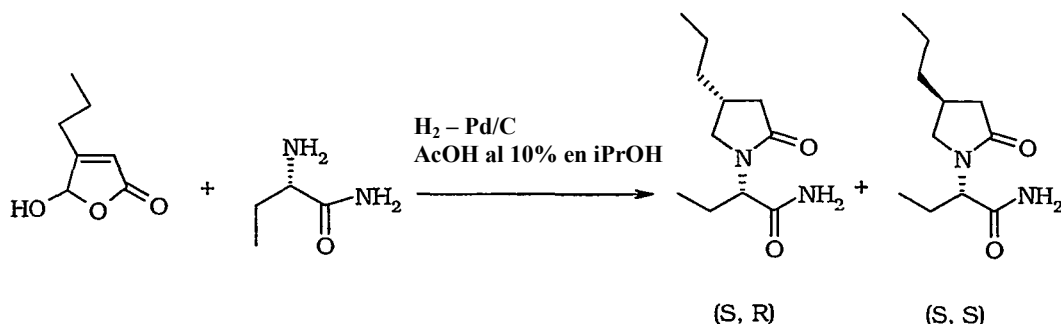
1.2 Síntesis de 5-hidroxi-4-n-propil-furan-2-ona



- 30 Se introducen en un reactor heptano (394 ml) y morfolina (127,5 ml). La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añade ácido glioxílico (195 g, 150 ml, 50% en peso en agua). La mezcla se calienta a 20 °C durante 1 hora, y luego se añade valeraldehído (148,8 ml). La mezcla de reacción se calienta a 43 °C durante 20 horas. Después de enfriar hasta 20 °C, se añade lentamente a la mezcla una solución acuosa al 37% de HCl (196,9 ml), que luego se agita durante 2 horas.

- 35 Después de separar la fase de heptano, se lava la fase acuosa tres veces con heptano. Se añade a la fase acuosa éter diisopropílico. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se vuelve a extraer con éter diisopropílico (2x). Se reúnen las fases de éter diisopropílico, se lavan con salmuera y luego se secan por destilación azeotrópica. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se obtienen 170 g de 5-hidroxi-4-n-propil-furan-2-ona como un aceite color pardo. Rendimiento: 90,8 %.

1.3 Síntesis de (2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida y (2S)-2-((4S)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida



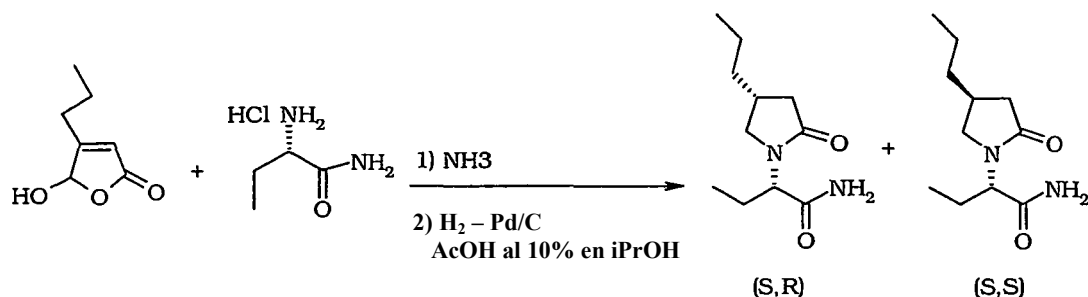
5 La solución de (2S)-2-aminobutiramida en isopropanol que contiene 250 g obtenida como se ha descrito antes se seca por destilación azeotrópica a vacío. A la solución de (2S)-2-aminobutiramida seca se añade 5-hidroxi-4-n-propilfuran-2-ona (290 g) entre 15 °C y 25 °C; la mezcla se calienta hasta 30 °C y se mantiene durante al menos 2 horas a dicha temperatura. Se añaden entonces ácido acético (1,18 eq.), catalizador de Pd/C (5% p/p; Johnson Matthey Pd al 5% sobre carbón - tipo 87L) y se introduce hidrógeno en el sistema a presión. La temperatura se mantiene a 40 °C como máximo y la presión de H₂ se mantiene entre 2 x 10⁴ Pa y 5 x 10⁴ Pa seguido por agitación durante al menos 20 horas siguiendo la reacción inicial. La solución se enfría entonces hasta entre 15 °C y 25 °C y se filtra para separar el catalizador. Se cambia el disolvente de la solución de producto en isopropanol a una solución de producto en acetato de isopropilo por destilación azeotrópica con acetato de isopropilo. La solución orgánica se lava con bicarbonato sódico acuoso seguido por un lavado con salmuera y luego se filtra. Después de recrystalizar, se obtienen 349 g de (2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida y (2S)-2-((4S)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida (Rendimiento: 82,5%).

1.4 Preparación de (2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida

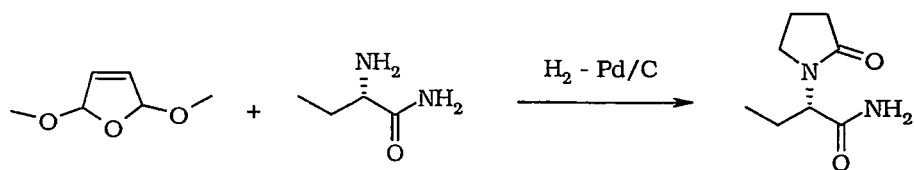
La separación cromatográfica de los dos diastereoisómeros obtenidos en 1.3 se lleva a cabo usando una fase estacionaria quiral (CHIRALPAK AD 20 μm) y una mezcla 45/55 (volumen/volumen) de n-heptano y etanol como eluyente a una temperatura de 25 ± 2 °C.

20 La (2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida bruta así obtenida se recrystaliza en acetato de isopropilo, proporcionando (2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida pura (Rendimiento total: 80%).

Ejemplo 2: Síntesis de (2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil)butanamida

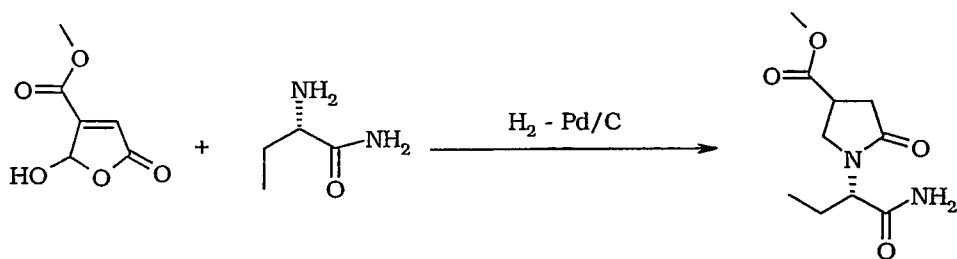


25 Se repite el Ejemplo 1 salvo porque en la Etapa 1.1 se usa una solución de (2S)-2-aminobutiramida·HCl en isopropanol (27,72 g, 1,2 equivalentes), que se neutraliza con una solución de NH₃/isopropanol (3,4 - 3,7 mol/l). El cloruro amónico resultante se separa de esta solución por filtración y la solución se usa directamente para la reacción con 5-hidroxi-4-n-propilfuran-2-ona (23,62 g, 1,0 equivalentes) sin secado intermedio de la solución de (2S)-2-aminobutiramida. Rendimiento, después de separación de los dos diastereoisómeros y recrystalización: aproximadamente 84%.

Ejemplo 3: Síntesis de (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida

5 Se disuelve (2S)-2-aminobutiramida base libre (2 g) en agua (80 ml) y se añade 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofurano (2,4 ml, 1 eq.). Se añade HCl acuoso (2,4 ml, 1,5 eq.) a temperatura ambiente y se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas. Se añade entonces carbonato sódico hasta que el pH de la mezcla alcanza 8-9. A continuación, se añade catalizador de Pd/C (5%) en una mezcla de agua y etanol (20 ml) junto con H₂ y se mantiene durante 35 minutos. La solución se enfría entre 15 °C y 25 °C y se filtra para separar el catalizador.

10 Se elimina el etanol a vacío y el compuesto deseado se extrae con acetato de etilo; la solución orgánica se lava entonces con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora dando (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida (Rendimiento: 13%).

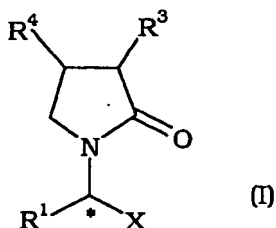
Ejemplo 4: Síntesis de 1-[(1S)-1-(aminocarbonil)propil]-5-oxo-3-pirrolidincarboxilato de metilo

15 Se añade éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-oxo-2,5-dihidrofuran-3-carboxílico (3,08 g) en metanol (40 ml) a una solución de (2S)-2-aminobutiramida (2,0 g) en metanol (30 ml) en un reactor de hidrogenación y la mezcla se mantiene durante al menos dos horas a temperatura ambiente. Se añade catalizador de Pd/C (10% p/p; Johnson Matthey Pd al 5% sobre carbón - tipo 87L) y se introduce hidrógeno en el sistema a presión. La temperatura se mantiene a 40 °C como máximo y la presión de hidrógeno entre 4 x 10⁵ Pa y 5 x 10⁵ Pa, seguido por agitación durante al menos 20 horas siguiendo la reacción inicial. La solución se enfría entonces entre 15 °C y 25 °C y se filtra para separar el catalizador. El disolvente se evapora a vacío y el producto amarillo resultante se purifica por cromatografía de líquidos preparativa (eluyente: diclorometano / metanol (95:5)) (Rendimiento 43%).

20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina de fórmula general (I), y sus sales,



en la que :

- 5 R¹ es R^a o R^b;

R³ y R⁴ son iguales o distintos y es cada uno, de forma independiente, hidrógeno, hidroxilo, tiol, halógeno, ciano, carboxi, ácido sulfónico, R^a, R^b, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquiltio, ariltio, alcoxi, ariloxi, sulfonamida, acilo, éster, amido, aciloxi, esteroxi o amidooxi;

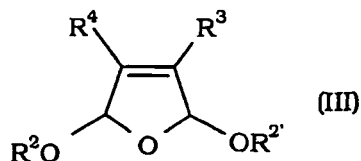
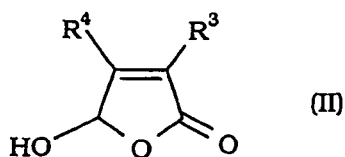
X es -CONR⁵R⁶, -COOR⁷ o -CN;

- 10 R⁵, R⁶, R⁷ son iguales o distintos, y es cada uno, de forma independiente, hidrógeno, R^a o R^b;

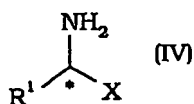
R^a es alquilo C₁₋₂₀ o alquilo C₁₋₂₀ sustituido con uno o más hidroxilo, tiol, halógeno, ciano, carboxi, ácido sulfónico, R^b, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquiltio, ariltio, alcoxi, ariloxi, sulfonamida, acilo, éster, amido, aciloxi, esteroxi y/o amidooxi;

- 15 R^b es arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o los mismos sustituidos con uno o más R^a, hidroxilo, tiol, halógeno, ciano, carboxi, ácido sulfónico, arilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquiltio, ariltio, alcoxi, ariloxi, sulfonamida, heterocicloalquilo, heteroarilo, acilo, éster, amido, aciloxi, esteroxi y/o amidooxi; indicando el asterisco (*) un centro estereogénico que puede estar en una configuración R o S;

que comprende la reacción de un derivado de furano de fórmula (II) o (III)



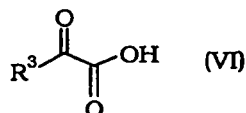
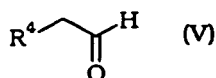
- 20 en las que R² y R^{2'} son iguales o distintos y cada es uno alquilo C₁₋₁₀ o el mismo sustituido con arilo, con un compuesto de fórmula (IV)



y con H₂ en presencia de catalizador y un alcohol como disolvente.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usa un derivado de furano de fórmula (II).
- 25 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R³ es hidrógeno.
4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en el que R⁴ es R^a o hidrógeno.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R⁴ es alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más halógenos.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R⁴ es n-propilo.
7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es -CONR⁵R⁶.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que X es -CONH₂.
9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆.
- 5 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R¹ es etilo.
11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene por reacción de un aldehído de fórmula (V) con un cetoácido de fórmula (VI).



en las que R³ y R⁴ son como se define en la reivindicación 1, en presencia de una base.

- 10 12. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (IV) se obtiene por neutralización de la sal hidrocloreto correspondiente.
13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador es un catalizador a base de Pd, Pt o Ni.
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el catalizador es un catalizador a base de Pd.
- 15 15. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los compuestos de fórmula (I) están en la forma (S) o en la forma (R).
16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que los compuestos de fórmula (I) están en la forma (S).
- 20 17. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cuando R³ y/o R⁴ son distintos de hidrógeno, los diastereoisómeros obtenidos se separan posteriormente.
18. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se aplica a la preparación de (2S)-2-((4R)-2-oxo-4-n-propil-1-pirrolidinil) butanamida.