

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 473 271**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2011** **E 11736359 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2598504**

54 Título: **Proceso de preparación de dimiracetam**

30 Prioridad:

**26.07.2010 EP 10170741**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**04.07.2014**

73 Titular/es:

**NEUROTUNE AG (100.0%)  
Wagistrasse 27a  
8952 Schlieren, CH**

72 Inventor/es:

**FARINA, CARLO;  
ROLETTO, JACOPO y  
GOBBATTO, STEFANO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 473 271 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

Proceso de preparación de dimiracetam

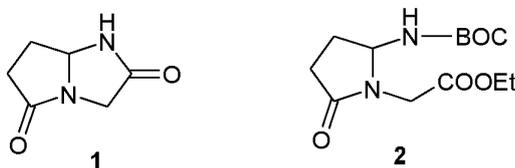
5 **Ámbito de la presente invención**

La presente invención se refiere a un nuevo proceso de preparación de dimiracetam que produce este compuesto con gran pureza y rendimiento.

10 **Antecedentes de la presente invención**

La patente WO 93/09120 describe un proceso de preparación de dimiracetam (2,5-dioxohexahidro-1H-pirrol[1,2-a]-imidazol) **1** y compuestos relacionados. Se hace reaccionar 5-etoxi-2-pirrolidona con carbamato de bencilo y una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico para dar 5-benciloxicarbonilamino-2-pirrolidona. Luego este compuesto se desprotona en el nitrógeno de la pirrolidina con hidruro sódico en acetonitrilo y se hace reaccionar con bromoacetato de etilo para dar 5-benciloxicarbonilamino-2-oxo-1-pirrolidin-acetato de etilo **2**. La ciclación se puede efectuar luego tras la disociación del éster etílico y/o del grupo protector benciloxicarbonilamino en presencia de una serie de agentes cicladores.

20



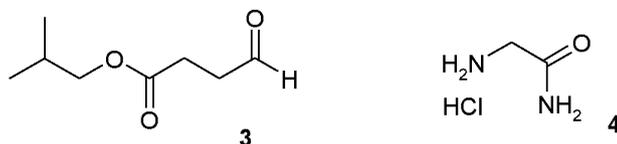
La síntesis y la actividad farmacológica del dimiracetam se explican en M. Pinza y otros, J. Med. Chem. 36:4214-20 (1993). El dimiracetam **1** lleva los núcleos de 2-pirrolidona y 4-imidazolidinona, cuya importancia para el aumento de la actividad cognitiva ya ha sido reconocida. Además esta estructura conserva el esqueleto del piracetam (2-oxo-1-pirrolidinil-acetamida) y del oxiracetam (4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidinil-acetamida), con la cadena lateral de acetamida confinada en una configuración plegada. Su capacidad para revertir la amnesia inducida por escopolamina se evaluó en un ensayo de desplazamiento según el paradigma de evitación pasiva. La principal característica observada es una potente actividad antiamnésica tras la administración i.p. El dimiracetam retiene completamente la actividad cuando se administra por vía oral y es 10-30 veces más potente que el fármaco de referencia oxiracetam.

En la patente WO 2008/125674 se revela el uso de dimiracetam para el tratamiento del dolor crónico. A dosis superiores a las indicadas para el aumento de la actividad cognitiva el dimiracetam podía revertir completamente la hiperalgesia o alodinia relacionada con varios tipos de dolor crónico, p.ej. en neuropatías iatrogénicas asociadas a tratamientos con fármacos antivirales y quimioterapéuticos y en estados dolorosos causados por la osteoartritis.

En la patente US 2010/0125096 se revela un método de tratamiento, prevención y/o retardo de la progresión del dolor neuropático, basado en un nuevo régimen de dosificación según la invención.

En la patente EP 0 335 483 (ejemplo 9) y en M. Pinza y otros, J. Med. Chem. 36:4214-20 (1993), se indica que el dimiracetam puede obtenerse por una reacción de condensación de 4-oxobutanoato de isobutilo **3** con hidrocloreto de glicinamida **4**, ajustando el pH a 9,5 después de diluir el hidrocloreto de glicinamida e agua y antes de añadir el oxobutanoato de isobutilo.

45

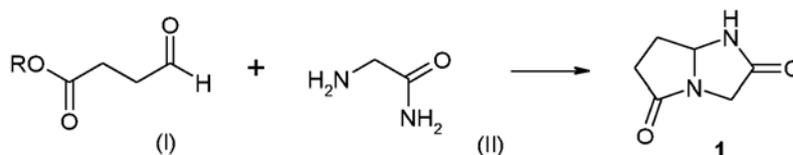


El dimiracetam crudo resultante de la síntesis se purifica por cromatografía de columna y se aísla de la glicinamida con un rendimiento global del 19,1%.

50 **Resumen de la presente invención**

La presente invención se refiere a la síntesis de dimiracetam **1**, caracterizada porque un éster de ácido 4-oxobutanoico (I), en que R es alquilo inferior, se condensa con glicinamida (II) o una sal de adición de ácido de la misma mediante una única reacción en un solo reactor, a un pH controlado. La reacción se puede efectuar en solución acuosa o en una solución anhidra de un alcohol inferior.

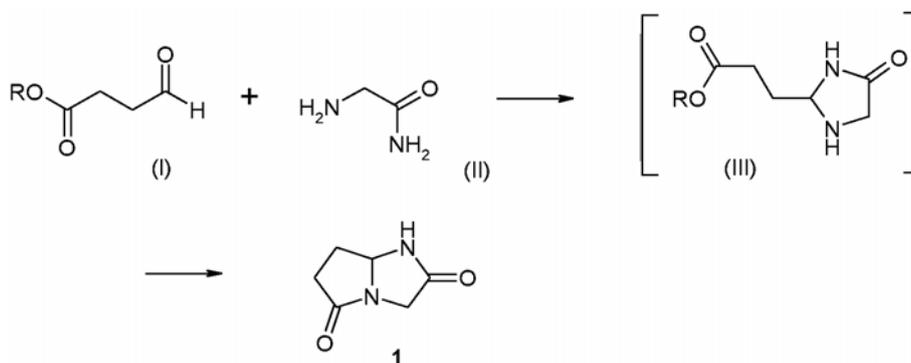
55



### Descripción detallada de la presente invención

5 La presente invención se refiere a un proceso nuevo y eficiente para sintetizar dimiracetam, caracterizado porque un éster de ácido 4-oxo-butanoico (I) se condensa con glicinamida (II) o con una sal de adición de ácido de la misma mediante una única reacción en un solo reactor, a un pH controlado.

10 Según una primera forma de ejecución particular, un éster de ácido 4-oxo-butanoico (I) se calienta con glicinamida (II) o con una sal de adición de ácido de la misma en solución acuosa, manteniendo el pH constante durante la reacción. Según otra forma de ejecución particular, un éster de ácido 4-oxo-butanoico se calienta con glicinamida o con una sal de adición de ácido de la misma en un alcohol inferior anhidro y el éster intermedio de ácido 4-oxo-imidazolidin-2-il-butanoico (III) se trata luego con una base para dar el dimiracetam de fórmula 1.



15 Tal como se entiende aquí, un alcohol inferior es un alcohol de 1 a 5 átomos de carbono, en particular metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, sec-butanol, iso-butanol, terc-butanol, n-pentanol o iso-pentanol, sobre todo metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o sec-butanol, en particular n-propanol.

20 El éster de ácido 4-oxo-butanoico es preferiblemente un éster alquílico inferior de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo el éster metílico, etílico, n-propílico, iso-propílico, n-butílico o iso-butílico, en particular el éster metílico o etílico, preferiblemente el éster etílico.

25 La glicinamida se aporta preferiblemente como sal de adición de ácido, por ejemplo como hidrocloreto o hidrosulfato, en particular como hidrocloreto. No obstante también puede emplearse como base libre.

30 Como ejemplo concreto de éster de ácido 4-oxo-butanoico cabe citar el éster etílico, el 4-oxo-butanoato de etilo de fórmula 5, y la glicinamida es suministrada como el hidrocloreto de glicinamida de fórmula 4. En una forma de ejecución particular de la reacción de condensación en solución acuosa, el pH se mantiene en un intervalo de 5,5 a 7,5, sobre todo alrededor de 6,6. En otra forma de ejecución particular la reacción de condensación en solución acuosa se realiza entre 90 y 100°C durante 0,5 a 10 h, preferiblemente durante 1 a 3 h, sobre todo durante 1,5 h aproximadamente.

35 Se vio sorprendentemente que, de manera muy diferente respecto al estado técnico previo, uno de los factores clave para la reacción de condensación en un solo reactor era el mantenimiento de un pH constante y selectivo a lo largo de la reacción. Desde un mero punto de vista técnico el pH selectivo y constante es necesario para evitar la rápida degradación del éster del ácido 4-oxobutanoico, el cual posee un fragmento fácilmente hidrolizable en agua a pH elevado. El valor escogido del pH es fundamental para el rendimiento de la reacción en agua en un solo reactor, pues es el compromiso entre un pH alcalino - necesario para la formación de la base de glicinamida que debe reaccionar con el fragmento aldehídico - y un pH ácido - necesario para disminuir la hidrólisis del fragmento estérico del éster de ácido 4-oxo-butanoico.

45 La mejor manera de controlar el pH es mediante un sistema automatizado que mida constantemente el pH de la reacción y esté acoplado a un dosificador de solución alcalina. La solución alcalina puede ser una solución acuosa de hidróxido, por ejemplo de hidróxido potásico o sódico, o una solución de carbonato, por ejemplo de carbonato potásico o sódico, preferiblemente una solución de carbonato sódico como del 20% p/v de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en agua. Si bien se encontró que un intervalo de pH entre 5,5 y 7,5 es adecuado, el mejor resultado de la reacción se obtiene cuando el pH se ajusta a 6,6.

En el estado técnico previo no se indica el control de pH a lo largo de la reacción; solo al comienzo de la reacción, antes de la adición del aldehído, se ajustaba el pH a 9,5. Al llevar a cabo la reacción según el procedimiento del estado técnico previo, partiendo de pH 9,5, el 4-oxo-butanoato de etilo **5** se hidroliza y el pH disminuye con gran rapidez hasta llegar a un valor inferior a 5. A este pH la reacción está casi parada porque la glicinamida se protona y ya no puede reaccionar con la función aldehídica potencialmente restante.

Según la presente invención se usa un exceso de moles del éster de ácido 4-oxo-butanoico respecto a la cantidad de glicinamida, por ejemplo en una proporción de 1 a 3 equivalentes-mol. La función aldehídica se degrada en el entorno de reacción acuoso.

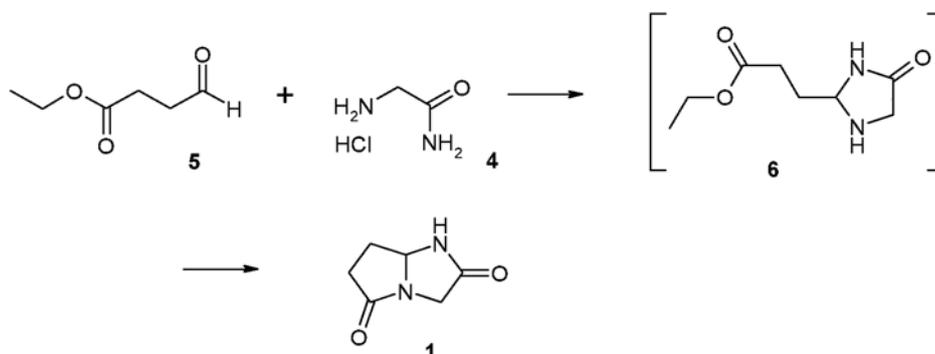
El factor clave para la forma de ejecución alternativa en que la reacción en reactor único se realiza en un alcohol inferior como disolvente es, con gran diferencia respecto al estado técnico previo, su condición anhidra. En las condiciones de reacción elegidas el éster de ácido 4-oxo-butanoico (I) no se degrada y por tanto puede reaccionar con la glicinamida (II) durante todo el tiempo de reacción. Así como un exceso de moles de 4-oxobutanoato es esencial para la reacción en solución acuosa, tal exceso no es necesario para la reacción en un alcohol inferior anhidro. El control del pH es recomendable porque un pH aparente constante, debido a la adición gradual de una base adecuada, es necesario para regular el equilibrio entre la base libre de glicinamida y su forma protonada.

En condiciones anhidras, el resultado producido por un sistema automatizado que mantenga el pH constante por adición de una base es tan importante como en solución acuosa. Sin embargo, al contrario que en solución acuosa, no tiene sentido definir un valor numérico de un intervalo preferido de pH, ya que las mediciones de pH solo son fiables en solución acuosa. Por ejemplo, en solución de n-propanol se vio que era óptimo un pH aparente de 5,5. El especialista encontrará fácilmente el valor de pH aparente adecuado para usarlo en el correspondiente disolvente de alcohol inferior anhidro. Con el mismo tipo de equipo medidor de alcalinidad y acidez empleado en solución acuosa, la formación de ácido durante el curso de la reacción se puede compensar por adición constante de una base. Por ejemplo, en el alcohol inferior usado concretamente como medio de reacción se utiliza una solución de una base amónica o de un alcóxido, por ejemplo un alcóxido sódico o potásico tal como metóxido, etóxido o terc-butóxido, hidruro sódico, butil-litio, sodio o carbonato sódico o potásico, en particular terc-butóxido potásico.

Durante la reacción del éster de ácido 4-oxobutanoico (I) con glicinamida (II) o con una sal de adición de ácido de la misma en alcohol inferior anhidro, el éster intermedio de ácido 3-(4-oxoimidazolidin-2-il)-propanoico (III) no se cicla espontáneamente formando el dimiracetam deseado. Para lograr la ciclación se debe añadir una base adecuada.

Son bases adecuadas el amoniaco, una amina orgánica fuerte, por ejemplo trietilamina, diisopropilamina, piridina, lutidina, colidina o 4-N,N-dimetilaminopiridina; un alcóxido, por ejemplo terc-butóxido, tal como el terc-butóxido, metóxido o etóxido de sodio o potasio; una base inorgánica, como por ejemplo carbonato sódico o potásico sólido, o carbonato amónico. La base preferida es el amoniaco.

En una forma de ejecución especialmente preferida el alcohol inferior es n-propanol. El rendimiento molar de 3-(4-oxoimidazolidin-2-il)propanoato de etilo de fórmula **6** respecto al hidrocloreto de glicinamida **4**, determinado en la mezcla reactiva de n-propanol, es de un 80% o más y la conversión de 3-(4-oxoimidazolidin-2-il)propanoato de etilo **6** en dimiracetam durante la reacción con amoniaco es casi cuantitativa.



En una forma de ejecución particular la temperatura de reacción está comprendida entre 90 y 120°C, preferiblemente alrededor de 100°C, y el tiempo de reacción está comprendido entre 2 y 10 h, preferiblemente alrededor de 4 h. Tras la formación del intermedio de fórmula (III), p.ej. en forma del compuesto **6**, se añade la base, p.ej. amoniaco, y tras la adición del amoniaco la temperatura de reacción se mantiene entre 30 y 90°C durante 10 a 24 h, en particular entre 60 y 70°C durante 16 a 20 h, por ejemplo durante 18 h.

Cuando la reacción tiene lugar en un alcohol de bajo punto de ebullición, tal como metanol, etanol o iso-propanol, se lleva a cabo preferiblemente en un sistema cerrado bajo presión, a fin de alcanzar la temperatura óptima de reacción deseada, alrededor de 100°C.

5 Aunque se designe como "en reactor único", la reacción también se puede efectuar empleando tecnología de reactor continuo.

Tras la reacción, el dimiracetam deseado se aísla de la mezcla reactiva acuosa o de la mezcla reactiva en alcohol inferior anhidro, empleando procedimientos estándar como extracción, precipitación, filtración y recristalización. Por  
10 recristalización a partir de isopropanol se obtiene un producto de gran pureza.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: preparación en solución acuosa

15 Una solución de 2,56 g (22,7 mmoles) de hidrocloreuro de glicinamida (98% de pureza) en 200 ml de agua se calienta a 95°C y el pH se ajusta a 6,6 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20% p/v en agua. Luego se añade 4-oxobutanoato de etilo (97% de pureza) (7,60 g, 56,6 mmoles) gota a gota durante cuatro horas, manteniendo la temperatura a 95°C y el pH a 6,6 por adición automatizada (pH-stat) de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 20% p/v en agua. La solución se agita a 95°C durante 1,5 horas y  
20 luego se concentra a vacío hasta un pequeño volumen. La suspensión resultante se trata con 50 ml de isopropanol y el disolvente se evapora a presión atmosférica. Esta operación se repite una vez. El residuo se diluye con 50 ml de isopropanol y la suspensión resultante se calienta hasta 60°C y después se filtra. El filtrado se concentra hasta unos 15 ml, se enfría hasta temperatura ambiente y se agita sin parar durante unas 2 horas. El precipitado blanco se recoge filtrando por aspiración, se lava con 4 ml de isopropanol y se seca al vacío a 60°C durante 12 horas, dando  
25 1,8 g de dimiracetam crudo (12,8 mmoles, 55,5%). Por recristalización a partir de isopropanol se obtienen 1,6 g (50%) de dimiracetam puro (> 99,5% según determinación del % de área por HPLC).

Punto de fusión: 154°C

30 RMN-H<sup>1</sup> (en CD<sub>3</sub>OD): 1,90-2,05 (1 H, m), 2,33-2,44 (1 H, m), 2,48-2,60 (1 H, m), 2,64-2,78 (1 H, m), 3,55 y 4,02 (2H, AB q, J=15,9 Hz), 4,76 (s, H<sub>2</sub>O), 5,34 (1 H, t, J=6,12 Hz). RMN-C<sup>13</sup> (CD<sub>3</sub>OD): 30,8 (CH<sub>2</sub>), 32,4 (CH<sub>2</sub>), 47,7 (CH<sub>2</sub>), 74,0 (CH), 175,2 (C=O), 180,1 (C=O).

FT-IR: 3280 cm<sup>-1</sup> (NH), 1678-1698 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1222-1284 cm<sup>-1</sup>.

MS: m/z 141 (MH<sup>+</sup>).

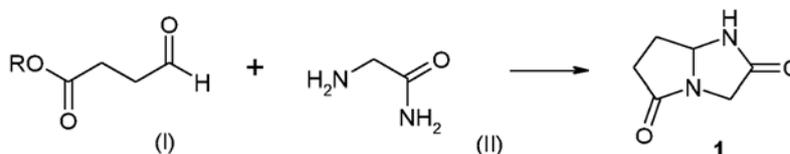
35 Condiciones de HPLC: columna Zorbax SB-AQ, 250 mm x 4,6 mm x 5 mm; detección: UV 200 nm; fase móvil A: agua de calidad HPLC; fase móvil B: acetonitrilo / agua (50:50).

#### Ejemplo 2: preparación en n-propanol

40 Una suspensión de 90,0 g (0,798 moles) de hidrocloreuro de glicinamida (98% de pureza) en 7,2 litros de n-propanol se calienta a reflujo y se destilan 250 ml de disolvente. Se añade una solución de terc-butóxido sódico al 15% p/v en n-propanol (260 ml, 0,35 moles) y se mide un pH aparente de 5,5. Manteniendo este pH aparente de 5,5 mediante la adición automática de una solución de terc-butóxido sódico al 15% p/v en n-propanol, se agrega gota a gota durante cuatro horas 4-oxobutanoato de etilo (97% de pureza) (262,3 g, 1,955 moles), con la mezcla reactiva continuamente a reflujo, destilando unos 400 ml/h de disolvente y añadiéndole unos 400 ml/h de n-propanol. Se incorpora una cantidad total de 363 ml (0,476 moles) de solución de terc-butóxido sódico al 15% p/p en n-propanol. La mezcla se  
45 agita a reflujo durante 1,5 horas más y luego se enfría a 65°C. Se añade lentamente a la mezcla una solución de amoniaco al 7,5% p/p en n-propanol (800 g) y se continúa agitando durante 18 horas más. La mezcla reactiva se enfría a temperatura ambiente y el precipitado se separa por filtración. La solución transparente se concentra hasta un pequeño volumen (unos 0,5 litros) al vacío y se agita a 0°C durante 2 horas. El precipitado blanco se recoge filtrando por aspiración, se lava con 50 ml de n-propanol y se seca al vacío a 60°C durante 12 horas, para obtener  
50 dimiracetam puro (65 g, 58,1%), que funde a 154°C. Pureza según HPLC: 99,7%.

## REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de dimiracetam de fórmula 1, caracterizado porque un éster de ácido 4-oxo-butanoico (I), en que R es alquilo inferior, se condensa con glicinamida (II) o con una sal de adición de ácido de la misma mediante una única reacción en un solo reactor, a un pH controlado.



2. Método según la reivindicación 1, en que el éster de ácido 4-oxo-butanoico (I) se condensa con glicinamida (II) o con una sal de adición de ácido de la misma en solución acuosa.
3. Método según la reivindicación 1, en que el éster de ácido 4-oxo-butanoico (I) se condensa con glicinamida (II) o con una sal de adición de ácido de la misma en solución anhidra de un alcohol inferior.
4. Método según una de las reivindicaciones 1 a 3, en que el éster de ácido 4-oxo-butanoico (I) es el 4-oxo-butanoato de etilo.
5. Método según una de las reivindicaciones 1 a 3, en que la sal de adición de ácido de la glicinamida (II) es el hidrocloreto de glicinamida.
6. Método según la reivindicación 2, 4 o 5, en que el pH se mantiene en el intervalo de 5,5 a 7,5.
7. Método según una de las reivindicaciones 2, 4, 5 o 6, en que la temperatura de reacción se mantiene a unos 100°C durante 0,5 a 100 h.
8. Método según la reivindicación 7, en que la temperatura de reacción se mantiene a unos 100°C durante 1 hasta 3 h.
9. Método según una de las reivindicaciones 2, 4, 5, 6, 7 o 8, en el cual se usan 1 hasta 3 equivalentes-mol del éster de ácido 4-oxo-butanoico (I) por un equivalente-mol de glicinamida (II).
10. Método según la reivindicación 3, 4 o 5, en que el alcohol inferior se elige del grupo formado por metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, sec-butanol, iso-butanol, terc-butanol, n-pentanol e iso-pentanol.
11. Método según la reivindicación 10, en que el alcohol inferior es n-propanol.
12. Método según una de las reivindicaciones 3, 4, 5, 10 u 11, en el cual se añade amoníaco en la etapa final de la reacción.
13. Método según una de las reivindicaciones 3, 4, 5, 10, 11 o 12, en el cual la temperatura de la reacción se mantiene entre 90 y 120°C durante 2 a 10 h.
14. Método según la reivindicación 12, en el cual la temperatura de la reacción se mantiene entre 30 y 90°C durante 10 a 24 h tras la adición del amoníaco.
15. Método según la reivindicación 12, en el cual la temperatura de la reacción se mantiene entre 60 y 70°C durante 16 a 20 h tras la adición del amoníaco.