(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 530 398**

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2006 E 06791987 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 1926710**

(54) Título: **Pirrolidin-2-onas 4-sustituidas y su uso**

(30) Prioridad:

15.09.2005 EP 05020080
24.10.2005 EP 05023133

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2015

(73) Titular/es:

UCB PHARMA S.A. (100.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels , BE

(72) Inventor/es:

ATES, CÉLAL;
LURQUIN, FRANCOISE;
QUESNEL, YANNICK y
SCHULE, ARNAUD

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 530 398 T3

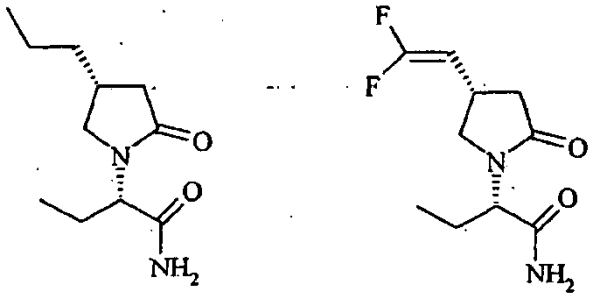
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Pirrolidin-2-onas 4-sustituidas y su uso

La presente invención se refiere a pirrolidin-2-onas 4-sustituidas y sus usos para la preparación de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo.

Los derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, tales como (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il] butanamida (I) y (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidin-1-il]butanamida (II), conocidos respectivamente con la denominación común internacional de brivaracetam (I) y seletracetam (II), como así también sus procesos y usos como productos farmacéuticos, se describen en la solicitud de patente internacional que tiene número de publicación WO 01/62726. Estos derivados son particularmente adecuados para tratar trastornos neurológicos.

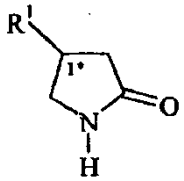


(I) (II)

Las solicitudes de patente internacionales publicadas respectivamente bajo los números WO 01/64637 y WO 03/014080 describen procesos para fabricar derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo que usan pirrolidina-2-onas.

Sorprendentemente, hemos descubierto ahora que las pirrolidin-2-onas 4-sustituidas ópticamente enriquecidas o las pirrolidin-2-onas 4-sustituidas ópticamente puras se pueden usar como materiales de partida para la síntesis de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo.

En un aspecto, la presente invención se refiere a pirrolidin-2-onas 4-sustituidas ópticamente enriquecidas de fórmula (III),



(III)

en donde R^1 es etilo, n-propilo, un alquilo C_{1-3} sustituido por al menos un halógeno o un alquenilo C_{2-4}.

El término "alquilo", tal como se utiliza en la presente memoria, es un grupo que representa radicales hidrocarbonados saturados, monovalentes con grupos lineales (no ramificados), ramificados o cíclicos o una de sus combinaciones. El alquilo preferido comprende 1 a 3 carbonos. Opcionalmente, los grupos alquilo pueden estar sustituidos por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en el grupo halógeno, hidroxi, alcoxi, éster, acilo, ciano, aciloxi, ácido, amida o amino. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, opcionalmente sustituido con por lo menos un átomo de halógeno.

El término "alquenilo" tal como se utiliza en la presente memoria representa radicales hidrocarbonados ramificados, no ramificados o cíclicos no sustituidos o sustituidos o una de sus combinaciones que tienen al menos un doble enlace. El alquenilo preferido comprende 2 a 4 carbonos. Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en el grupo halógeno, hidroxi, alcoxi, éster, acilo, ciano, aciloxi, ácido carboxílico, amida o amino.

El alquenilo preferido es sustituido con por lo menos un halógeno. El alquenilo más preferido está sustituido con por lo menos dos halógenos. El alquenilo más preferido es 2,2-difluorovinilo.

El término "halógeno", como se emplea en esta memoria, representa un átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. El halógeno preferido es flúor o bromo.

El término "hidroxi", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de fórmula -OH.

El término "alcoxi", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de fórmula $-OR^a$ en donde R^a es alquilo C_{1-4} como se definió anteriormente.

El término "acilo", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de fórmula R^bCO-, en donde R^b representa un alquilo C_{1-4} como se definió anteriormente.

El término "éster", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de fórmula $-COOR^c$ en donde R^c representa un alquilo C_{1-4} como se definió anteriormente.

El término "ciano", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de la fórmula -CN.

El término "aciloxi" como se emplea en esta memoria representa un grupo de fórmula $-O-COR^d$, en donde R^d es un alquilo C_{1-4} como se definió anteriormente o un grupo arilo.

El término "arilo" como se emplea en esta memoria, representa un radical orgánico proveniente de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, por ejemplo un fenilo.

El término "ácido carboxílico", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de fórmula -COOH.

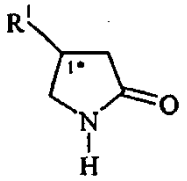
La expresión "grupo amino", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de fórmula $-NH_2$, NHR^e o NR^fR^e en donde R^e y R^f son grupos alquilo como se definió anteriormente en la memoria.

El término "amida", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo de fórmula $-NH_2$-CO-, $-NHR^g$ o $-NR^gR^h$-CO, en donde R^g y R^h son grupos alquilo como se definieron anteriormente en la memoria.

Los compuestos de fórmula (III) tienen por lo menos un centro estereogénico en su estructura, que se indica con (1*). El centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, donde dicha notación R y S se usa de acuerdo con las reglas descritas en Pure. Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

La expresión "ópticamente enriquecido", como se emplea en esta memoria, cuando hace referencia a un compuesto particular significa 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) determinada.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a pirrolidin-2-onas 4-sustituidas sustancialmente ópticamente puras de fórmula (III),



(III)

en donde R^1 es etilo, n-propilo, un alquilo C_{1-3} sustituido por al menos un halógeno o un alquenilo C_{2-4}.

La expresión "sustancialmente ópticamente pura", como se emplea en esta memoria, cuando se refiere a un compuesto particular significa que por lo menos 95%, preferiblemente por lo menos 96%, más preferiblemente por lo menos 97%, lo más preferiblemente por lo menos 98%, incluso lo más preferiblemente por lo menos 99% del compuesto tiene el centro esterogénico indicado por (1*) en una configuración (R) o (S) determinada.

Las pirrolidin-2-onas 4-sustituidas ópticamente enriquecidas o sustancialmente ópticamente puras son particularmente útiles para la síntesis de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo que se pueden utilizar para el tratamiento, o utilizar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diversas enfermedades.

Preferiblemente, R^1 es n-propilo o un alquenilo C_{2-4}.

Más preferiblemente, R^1 es n-propilo o un alquenilo C_{2-4}, donde dicho alquenilo C_{2-4} está sustituido con por lo menos un halógeno.

Lo más preferiblemente, R^1 es n-propilo o un alquenilo C_2, donde dicho alquenilo C_2 está sustituido con por lo menos un halógeno.

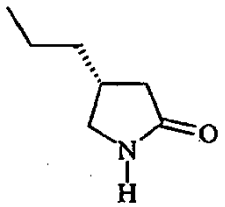
En una realización más particular, R^1 es n-propilo o un alquenilo C_2, donde dicho alquenilo C_2 está sustituido con por lo menos dos halógenos.

De forma óptima, R^1 es n-propilo o 2,2-difluorovinilo.

Preferiblemente, cuando R^1 es n-propilo, por lo menos 95%, preferiblemente por lo menos 96%, más preferiblemente por lo menos 97%, lo más preferiblemente por lo menos 98%, incluso lo más preferiblemente por lo 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, por lo menos 95%, preferiblemente por lo menos 96%, más preferiblemente por lo menos 97%, lo más preferiblemente por lo menos 98%, incluso lo más preferiblemente por lo menos 99% del compuesto de fórmula (III) tiene el centro estereogénico indicado por (1*) en configuración (S).

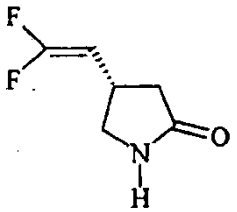
En una realización particular, la presente invención se refiere al compuesto (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona de fórmula (IIIa):



(IIIa)

Preferiblemente, el compuesto (IIIa) es sustancialmente ópticamente puro.

En otra realización particular, la presente invención se refiere al compuesto (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona de fórmula (IIIb).



(IIIb)

Preferiblemente, el compuesto (IIIa) es sustancialmente ópticamente puro.

Las pirrolidin-2-onas 4-sustituidas sustancialmente ópticamente puras (IIIa) y (IIIb) son particularmente útiles para la síntesis respectivamente de brivaracetam (I) y seletracetam (II).

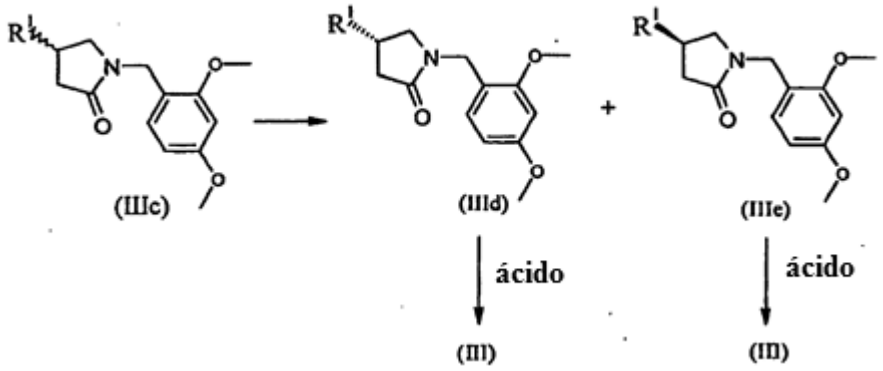
Las pirrolidin-2-onas 4-sustituidas sustancialmente ópticamente puras de fórmula (III) se pueden obtener por separación quiral de las correspondientes pirrolidin-2-onas 4-sustituidas racémicas. Preferiblemente, dicha separación quiral se logra en una fase estacionaria seleccionada del grupo que consiste en CHIRALPAK® AD, CHIRALPAK® AD-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OJ, CHIRALCEL® OJ-H, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OG-H, CHIRALCEL® OB-H que están comercialmente disponibles de Daicel Chemical Industries, Ltd. (Japón).

La separación de las pirrolidin-2-onas 4-sustituidas racémicas se puede lograr con una diversidad de disolventes de elución. Los ejemplos de disolventes de elución son alcanos, alcoholes y sus mezclas. Usualmente, de acuerdo con la presente invención, las mezclas de estos disolventes se utilizan en una relación que depende del tipo de columna que se utiliza y de la pirrolidin-2-ona 4-sustituida que se ha de separar.

Preferiblemente, se emplean las mezclas de alcanos/alcoholes en una relación 90/10, 85/15 o 50/50, dependiendo de la pirrolidin-2-ona 4-sustituida que se ha de separar. Más preferiblemente, el alcano se selecciona entre n-hexano, 2-metil-pentano, n-heptano o sus mezclas, y el alcohol se selecciona entre metanol, etanol, isopropanol, n-propanol o sus mezclas. Las mezclas preferidas de alcoholes son n-propanol/etanol en una relación de 75/25 o 50/50 y n-propanol/metanol en una relación de 75/25 o 50/50.

En general, la opción del disolvente y la fase estacionaria será obvia para el experto en la técnica, dependiendo del sustrato que se ha de separar.

Alternativamente, la etapa de separación puede ocurrir en los derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo protegidos, por ejemplo en los derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo de fórmula general (IIIc), para proporcionar los derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo protegidos sustancialmente ópticamente puros de las fórmulas generales (IIId) y (IIIe) que subsiguientemente se desprotegen para proporcionar las pirrolidin-2-onas 4-sustituidas sustancialmente ópticamente puras deseadas de fórmula (III).



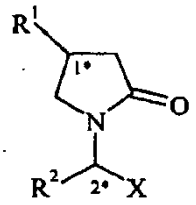
La separación de (IIIc) en general se logra usando una mezcla de alcano/alcohol en una relación 50/50, preferiblemente una mezcla de hexano o heptano con etanol, isopropanol o n-propanol en una relación 50/50, lo más preferiblemente con una mezcla de heptano/isopropanol en una relación 50/50.

La desprotección puede ocurrir haciendo reaccionar derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo de las fórmulas generales (IIId) y (IIIe) con un ácido, preferiblemente ácido trifluroacético, de acuerdo con métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

Se puede usar una gran variedad de grupos protectores, cuya opción será obvia para el experto en la técnica.

Las pirrolidin-2-onas 4-sustituidas racémicas se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo como se describe en Gouliaev A. H., Monster J. B., Vedso M., Senning A., Org. Prep. Proceed. Int. (1995), 27, 273-303 o en la solicitud de patente internacional publicada bajo el número WO 2005/054188.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo de fórmula (IV)



(IV)

en la que:

R^1 es etilo, n-propilo, un alquilo C_{1-3} sustituido por al menos un halógeno o un alquenilo C_{2-4}.

R^2 es alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-4}.

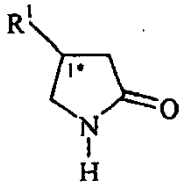
X es $-CONR^3R^4$, $-COOR^5$ o -CN;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

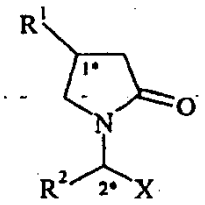
que comprende hacer reaccionar una pirrolidin-2-ona 4-sustituida enriquecida de fórmula (III),



(III)

en donde R^1 es etilo, n-propilo, un alquilo C_{1-3} sustituido por al menos un halógeno o un alquenilo C_{2-4}.

En una realización particular, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo de fórmula (IV)



(IV)

en la que:

R^1 es etilo, n-propilo, un alquilo C_{1-3} sustituido por al menos un halógeno o un alquenilo C_{2-4}.

R^2 es alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-4}.

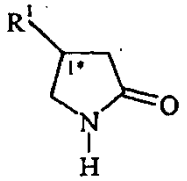
X es $-CONR^3R^4$, $-COOR^5$ o -CN;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

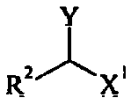
que comprende una reacción entre una pirrolidin-2-ona 4-sustituida enriquecida de fórmula (III),



(III)

en donde R^1 es etilo, n-propilo, un alquilo C_{1-3} sustituido por al menos un halógeno o un alquenilo C_{2-4},

con un compuesto de fórmula (V)



(V)

en la que:

R^2 es alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-4}.

X^1 es $-CONR^3R^4$, $-COOR^5$ o -CN;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y

Y es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, grupo sulfonato o $-N_2^+$.

Preferiblemente, el proceso para la preparación de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo de fórmula (IV) de acuerdo con la presente invención comprende someter a reacción pirrolidin-2-onas sustancialmente ópticamente puras de fórmula (III).

La expresión "grupo saliente", como se emplea en esta memoria, tiene el mismo significado conocido por 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 se somete a una reacción de desplazamiento (con por ejemplo un nucleófilo), el grupo saliente luego se desplaza.

La expresión "grupo sulfonato", como se emplea en esta memoria, representa un grupo de fórmula $-O-SO_2-R^i$ en donde R^i es un alquilo o un arilo como se definió anteriormente en la memoria. Los grupos sulfonato preferidos son los grupos metansulfonato, para-toluensulfonato o trifluorometansulfonato.

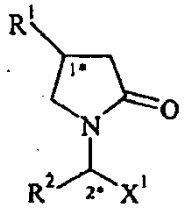
El compuesto de fórmula (V) en el que Y es $-N_2^+$ se puede generar *in situ* a partir del correspondiente grupo amino, por reacción con $NaNO_2$ en presencia de un ácido de acuerdo con los métodos descritos, por ejemplo, en las siguientes referencias: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976,234; J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 1096; J. Am. Chem. Soc. 1990, 112(17), 6388; Helv. Chem. Acta, 1963, 46, 927 o de acuerdo con cualquier método convencional conocido por la persona con experiencia en la técnica

La reacción del compuesto (III) con el compuesto (V) ocurre en presencia de una base en un disolvente. La base preferida se selecciona del grupo que consiste en hidruro de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio.

El disolvente preferido se selecciona del grupo que consiste en isopropanol, terc-butanol, dimetoxietano y tolueno.

La reacción en general ocurre a una temperatura comprendida entre 0 y 25°C.

La reacción de pirrolidin-2-onas 4-sustituidas ópticamente enriquecidas o sustancialmente ópticamente puras de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (V) usualmente proporciona los compuestos de fórmula (VI)



(VI)

en la que:

R^1 es etilo, n-propilo, un alquilo C_{1-3} sustituido por al menos un halógeno o un alquenilo C_{2-4}.

R^2 es alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-4}.

X^1 es $-CONR^3R^4$, $-COOR^5$ o -CN;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

En los compuestos (III), (IV), (V) y (VI) de acuerdo con la presente invención, preferiblemente R^1 es n-propilo o un alquenilo C_{2-4}. Más preferiblemente, R1 es n-propilo o un alquenilo C_{2-4}, donde dicho alquenilo C_{2-4} está sustituido con por lo menos un halógeno. Lo más preferiblemente, R^1 es n-propilo o un alquenilo C_2, donde dicho alquenilo C_2 está sustituido con por lo menos un halógeno. Particularmente, R^1 es n-propilo o un alquenilo C_2, donde dicho alquenilo C_2 está sustituido con por lo menos dos halógenos. De forma óptima, R^1 es n-propilo o difluorovinilo.

Preferiblemente, R^2 es un alquilo C_{1-4}. Más preferiblemente, R^2 es etilo.

Preferiblemente, X es $-CONR^3R^4$

Preferiblemente, R^3 es hidrógeno.

Preferiblemente, R^4 es hidrógeno.

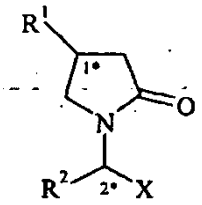
Preferiblemente, X^1 es $COOR^5$.

Preferiblemente, R^5 es alquilo C_{1-4}. Más preferiblemente, R^5 es metilo.

Preferiblemente, de acuerdo con la presente invención, Y es halógeno o un grupo sulfonato. Más preferiblemente, de acuerdo con la presente invención, Y es halógeno. Lo más preferiblemente, de acuerdo con la presente invención, Y es bromo.

El uso de las pirrolidin-2-onas 4 sustituidas ópticamente enriquecidas o sustancialmente ópticamente puras presenta las ventajas de reducir la proporción de estereoisómeros indeseados de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo (IV) y (VI) generados en el curso de la reacción, aumentando así la productividad de todo el proceso.

Ventajosamente, el proceso de preparación de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo de fórmula (IV) de acuerdo con la presente invención

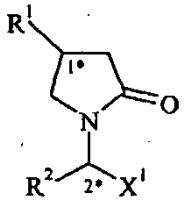


(IV)

en donde:

X es $-CONR^3R^4$, y R^3 y R^4 son hidrógeno

comprende además amoniólisis de los compuestos de fórmula (VI),



(VI)

en la que:

X^1 es $-COOR^5$ y R^5 es alquilo C_{1-4}.

Preferiblemente, R^5 es metilo.

La amoniólisis se puede llevar a cabo de acuerdo con las condiciones descritas en la solicitud de patente internacional n° WO 03/014080 o de acuerdo con cualquier otro método convencional conocido por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (VI) tienen por lo menos dos centros estereogénicos en su estructura que se indican mediante (1*) y (2*). Los centros estereogénicos pueden estar presentes en una configuración R o S, donde dicha notación R y S se usa de acuerdo con las reglas descritas en Pure. Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

Los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (VI) pueden ser independientemente una mezcla de diastereoisómeros.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (VI) son independientemente una mezcla de epímeros.

El término "epímeros", como se utiliza en esta memoria, cuando hace referencia a diastereoisómeros, se define como dos diastereoisómeros que tienen solamente un centro estereogénico en una configuración diferente entre sí.

Lo más preferiblemente, los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (VI) son independientemente una mezcla de epímeros con respecto al centro estereogénico (2*).

Dicha mezcla puede comprender los epímeros en una relación igual a 1. Ventajosamente, dicha mezcla comprende epímeros en una relación diferente de 1.

El epímero preferido de los compuestos de fórmula (IV) y el epímero preferido de los compuestos de fórmula (VI) es un epímero que tiene el centro estereogénico (2*) en la configuración (S).

En una realización particular, los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención son diastereoisoméricamente enriquecidos.

La expresión "diastereoisoméricamente enriquecido", como se emplea en esta memoria cuando se hace referencia a un compuesto particular, significa que por lo menos 95%, preferiblemente por lo menos 96%, más preferiblemente por lo menos 97%, lo más preferiblemente por lo menos 98%, incluso lo más preferiblemente por lo menos 99% del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (1*) en una configuración (R) o (S) determinada 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 (2*) en una configuración (R) o (S) determinada.

Lo más preferiblemente, los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención son sustancialmente diastereoisoméricamente puros.

La expresión "sustancialmente diastereoisoméricamente puro", como se emplea en esta memoria cuando se hace referencia a un compuesto particular, significa que por lo menos 95%, preferiblemente por lo menos 96%, más preferiblemente por lo menos 97%, lo más preferiblemente por lo menos 98%, incluso lo más preferiblemente por lo menos 99% del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (1*) en una configuración (R) o (S) determinada y que por lo menos 95%, preferiblemente por lo menos 96%, más preferiblemente por lo menos 97%, lo más preferiblemente por lo menos 98%, incluso lo más preferiblemente por lo menos 99% del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (2*) en una configuración (R) o (S) determinada.

La amoniólisis se puede efectuar en una mezcla de diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (VI), en una mezcla de epímeros de los compuestos de fórmula (VI), en compuestos diastereoisoméricamente enriquecidos de fórmula (VI) o en compuestos diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI).

Usualmente, la amoniólisis de los compuestos diastereoisoméricamente enriquecidos de fórmula (VI) proporciona compuestos diastereoisoméricamente enriquecidos de fórmula (IV).

Usualmente, la amoniólisis de los compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI) proporciona compuestos diastereoisoméricamente puros de fórmula (IV).

Preferiblemente, la amoniólisis se logra en la mezcla de epímeros de los compuestos de fórmula (VI).

En general, la configuración del centro estereogénico (1*) y la configuración del centro estereogénico (2*) de los compuestos de fórmula (IV) es la misma que el centro respectivamente estereogénico (1*) y el centro estereogénico (2*) de los compuestos de fórmula (VI).

Los compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (IV) y los compuestos diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI) se pueden obtener respectivamente por separación de la mezcla de diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (IV) o de los compuestos de fórmula (VI), o alternativamente por separación de respectivamente la mezcla de epímeros de los compuestos de fórmula (IV) o de los compuestos de fórmula (VI) por cualquier técnica convencional conocida por la persona con experiencia en la técnica.

Preferiblemente, dicha separación se logra por cromatografía, usando o bien una fase estacionaria aquiral o quiral de acuerdo con métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos diastereoisoméricamente enriquecidos de fórmula (IV) y los compuestos diastereoisoméricamente enriquecidos de fórmula (VI) se pueden convertir respectivamente a los compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (IV) y a los compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI) de acuerdo con técnicas convencionales conocidas por el experto en la técnica. Esto se puede lograr, por ejemplo, por separación o recristalización de acuerdo con métodos convencionales conocidos por la persona con experiencia en la técnica.

Preferiblemente, los compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (IV) y sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI) se obtienen por separación respectivamente de los compuestos diastereoisoméricamente enriquecidos de fórmula (IV) y de los compuestos diastereoisoméricamente enriquecidos de fórmula (VI).

Por lo tanto, en otro aspecto, el proceso de acuerdo con la presente invención comprende una etapa de separación.

La configuración del centro estereogénico (1*) y la configuración del centro estereogénico (2*) de los compuestos de fórmula (IV) y de los compuestos de fórmula (VI) puede ser igual o diferente. La configuración preferida del centro estereogénico (2*) de los compuestos de fórmula (IV) y de los compuestos de fórmula (VI) es (S).

Lo más preferiblemente, los compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (IV) y los compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI) tienen por lo menos 95%, preferiblemente por lo menos 96%, más preferiblemente por lo menos 97%, lo más preferiblemente por lo menos 98%, incluso lo más preferiblemente por lo menos 99% del centro estereogénico indicado por (2*) en una configuración (S).

Los compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (IV) y los compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI) pueden someterse a una epimerización para proporcionar respectivamente una mezcla de epímeros de los compuestos de fórmula (IV) o de los compuestos de fórmula (VI) como se definió anteriormente en este documento. Dicha mezcla de epímeros puede además separarse para proporcionar compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (IV) o compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI).

En general, de acuerdo con la presente invención, dicha epimerización proporciona una mezcla de epímeros. Usualmente, la relación de epímeros es menor que 100, preferiblemente menor que 3, más preferiblemente menor que 2 y lo mas preferiblemente igual a 1.

Por tanto, el proceso de acuerdo con la presente invención preferiblemente comprende además una etapa de epimerización.

En general, la epimerización se logra en el compuesto sustancialmente diastereoisoméricamente puro de fórmula (IV) o en el compuesto sustancialmente diastereoisoméricamente puro de fórmula (VI) que tiene el centro estereogénico (2*) en la configuración indeseada.

Por consiguiente, preferiblemente la etapa de epimerización se logra en compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (IV) o en compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (VI) en donde el centro estereogénico (2*) tiene la configuración (R).

Más preferiblemente, dicha epimerización se logra en los compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (IV) en los que el centro estereogénico (2*) tiene la configuración (R).

Lo más preferiblemente, dicha epimerización se logra en los compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (IV), en donde X es $-CONH_2$, y en donde el centro estereogénico (2*) tiene la configuración (R).

Dicha etapa de epimerización puede permitir el reciclado de los compuestos sustancialmente diastereoisoméricamente puros no deseados de fórmula (IV) o de fórmula (VI), reduciendo de este modo los desechos en una escala industrial y aumentando así el rendimiento de la producción.

La epimerización en general se logra por reacción de un compuesto sustancialmente diastereoisoméricamente puro de fórmula (IV) o de un compuesto sustancialmente diastereoisoméricamente puro de fórmula (VI) con una base en un disolvente.

Usualmente, la base preferida se selecciona del grupo que consiste en hidruro de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio.

Cuando R^1 es un alquenilo C_{2-4}, la base es preferiblemente isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio. Estas bases evitan la obtención de productos secundarios indeseables que pueden producirse por la adición de la base al alquenilo C_{2-4}.

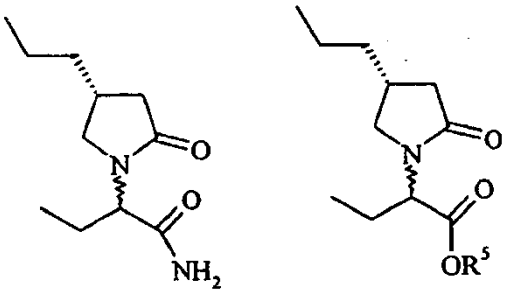
Sorprendentemente, se ha descubierto que dicha adición puede ocurrir, por ejemplo, cuando se someten a reacción metóxido de sodio o metóxido de potasio con un compuesto de fórmula (IV) o un compuesto de fórmula (VI), en donde R^1 es un alquenilo C_{2-4}, particularmente 2,2-difluorovinilo.

El disolvente preferido se selecciona del grupo que consiste en isopropanol, terc-butanol, dimetoxietano y tolueno. El disolvente más preferido es isopropanol.

En una realización particular, la presente invención se refiere al uso de pirrolidin-2-onas 4-sustituidas ópticamente enriquecidas de fórmula (III) como intermedios sintéticos.

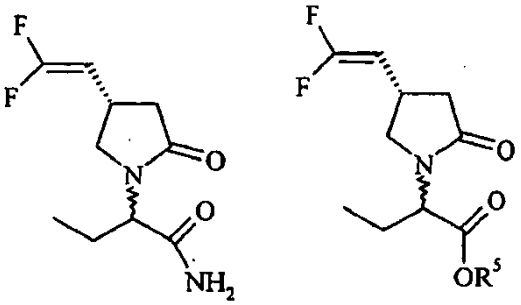
En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de pirrolidin-2-onas 4-sustituidas sustancialmente ópticamente puras de la fórmula (III) como intermedios sintéticos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de pirrolidin-2-onas 4-sustituidas sustancialmente ópticamente puras u ópticamente enriquecidas de fórmula (III) para la síntesis de compuestos diastereoisoméricamente enriquecidos de fórmula (IVa) o (VIa).



(IVa) (VIa)

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de pirrolidin-2-onas 4-sustituidas sustancialmente ópticamente puras u ópticamente enriquecidas de fórmula (III) para la síntesis de compuestos diastereoisoméricamente enriquecidos de fórmula (IVb) o (VIb).



(IVb) (VIb)

En los compuestos (VIa) y (VIb), R^5 es como se definió anteriormente en la presente memoria.

Particularmente, la presente invención se refiere al uso de 4-propil-pirrolidin-2-ona para la síntesis de brivaracetam (I).

Preferiblemente, la presente invención se refiere al uso de 4-propil-pirrolidin-2-ona ópticamente enriquecida para la síntesis de brivaracetam (I).

Más preferiblemente, la presente invención se refiere al uso de 4-propil-pirrolidin-2-ona sustancialmente ópticamente pura para la síntesis de brivaracetam (I).

Lo más preferiblemente, la presente invención se refiere al uso de (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona para la síntesis de brivaracetam (I).

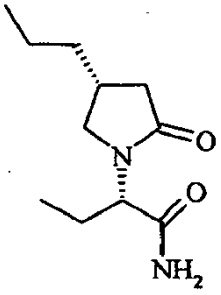
En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de 4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona para la síntesis de seletracetam (II).

Preferiblemente, la presente invención se refiere al uso de 4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona ópticamente enriquecida para la síntesis de seletracetam (II).

Más preferiblemente, la presente invención se refiere al uso de 4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona sustancialmente ópticamente pura para la síntesis de seletracetam (II).

Lo más preferiblemente, la presente invención se refiere al uso de -(S)-4-(2,2-difluorovinil)-pirrolidin-2-ona para la síntesis de seletracetam (II).

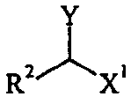
En una realización particular, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de brivaracetam (I)



(I)

en donde dicho proceso comprende someter a reacción (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona (IIIa) sustancialmente ópticamente pura.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de brivaracetam (I), en donde dicho proceso comprende la reacción de (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona (IIIa) sustancialmente ópticamente pura con un compuesto de fórmula (V),



(V)

en la que:

Y es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, grupo sulfonato o $-N_2^+$,

R^2 es etilo

X^1 es $COOR^5$ y

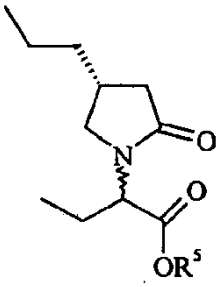
R^5 es un alquilo C_{1-4}.

Preferiblemente, R^5 es metilo.

Preferiblemente, de acuerdo con la presente invención, Y es halógeno o un grupo sulfonato.

Más preferiblemente, de acuerdo con la presente invención, Y es halógeno. Lo más preferiblemente, de acuerdo con la presente invención, Y es bromo.

Preferiblemente, el proceso de preparación de brivaracetam (I) comprende además la amoniólisis del compuesto de fórmula (VIa)

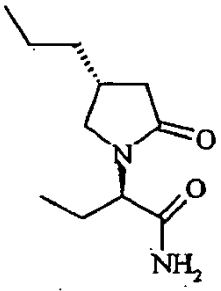


(VIa)

en la que:

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

para proporcionar una mezcla de brivaracetam (I) y del compuesto (VII)



(VII)

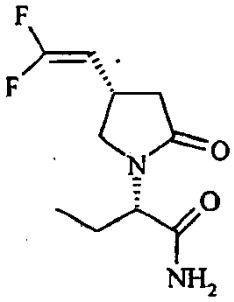
En el compuesto (VIa), R^5 es preferiblemente un metilo.

Más preferiblemente, el proceso de preparación de brivaracetam (I) comprende además una separación de brivaracetam (I) y del compuesto (VII) como se definió anteriormente.

Lo más preferiblemente, el proceso de preparación de brivaracetam (I) comprende además una epimerización del compuesto de fórmula (VII) en una mezcla de brivaracetam (I) y de un compuesto de fórmula (VII) como se definió anteriormente en este documento, en donde a dicha epimerización le sigue otra etapa de separación.

En una realización incluso más preferida, el proceso de preparación de brivaracetam (I) comprende iteración de dicha epimerización y dicha otra etapa de separación.

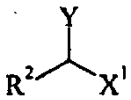
En otra realización particular, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de seletracetam (II)



(II)

en donde dicho proceso comprende someter a reacción (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)- pirrolidin-2-ona (IIIb) sustancialmente ópticamente pura.

En otra realización particular, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de seletracetam (II), donde dicho proceso comprende la reacción de (S)-4-(2,2-(difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona sustancialmente ópticamente pura con un compuesto de fórmula (V),



(V)

en la que:

Y es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, grupo sulfonato y $-N_2^+$

R^2 es etilo

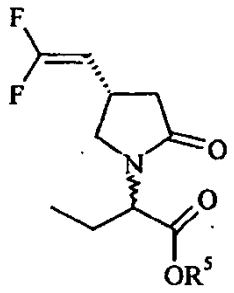
X^1 es $COOR^5$ y

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

Preferiblemente, R^5 es metilo.

Preferiblemente, de acuerdo con la presente invención, Y es halógeno o un grupo sulfonato. Más preferiblemente, de acuerdo con la presente invención, Y es halógeno. Lo más preferiblemente, de acuerdo con la presente invención, Y es bromo

Preferiblemente, el proceso de preparación de seletracetam (II) comprende además la amoniólisis del compuesto de fórmula (VIb)

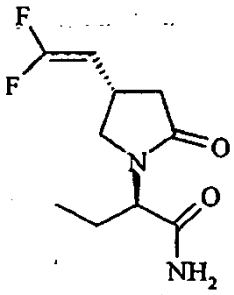


(VIb)

en la que:

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

para proporcionar una mezcla de seletracetam (II) y del compuesto (VIII)



(VIII)

En el compuesto (VIb), R^5 es preferiblemente un metilo.

Más preferiblemente, el proceso de preparación de seletracetam (II) comprende además una separación de seletracetam (II) y del compuesto de fórmula (VIII) como se definió anteriormente en este documento.

Lo más preferiblemente, el proceso de preparación de seletracetam (II) comprende además una epimerización del compuesto de fórmula (VIII) en una mezcla de seletracetam (I) y de un compuesto de fórmula (VIII) como se definió anteriormente en este documento, en donde a dicha epimerización le sigue otra etapa de separación.

En una realización incluso más preferida, el proceso de preparación de seletracetam (II) comprende iteración de dicha epimerización y dicha otra etapa de separación.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos solamente.

La caracterización de los compuestos de los ejemplos 1 y 2 se logra usando las siguientes técnicas y condiciones:

Los espectros de RMN se registran en un espectrofotómetro BRUKER AC 250 Fourier Transform NMR Spectrometer provisto de un ordenador Aspect 3000 y una sonda dual $^1H/^{13}C$ de 5 mm o un BRUKER DRX 400 FT NMR provisto de un ordenador SG Indigo^2 y una sonda triple $^1H/^{13}C/^{15}N$ de 5 mm de geometría inversa. El compuesto se estudia en solución de DMSO-d_6 (o $CDCl_3$) a una temperatura de la sonda de 313 K o 300 K y a una concentración de 20 mg/ml. El instrumento se estabiliza con una señal de deuterio de DMSO-d_6 (o $CDCl_3$). Los desplazamientos químicos se dan en ppm a partir de TMS tomado como patrón interno.

Los análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) se efectúan usando uno de los siguientes sistemas:

- un sistema Agilent 1100 series HPLC montado con una columna INERTSIL ODS 3 C18, DP 5 µm, 250 X 4,6 mm. El gradiente va desde 100 % de disolvente A (acetonitrilo, agua, H3PO4 (5/95/0,001, v/v/v)) hasta 100 % de

disolvente B (acetonitrilo, agua, H3PO4 (95/5/0,001, v/v/v)) en 6 min con una pausa al 100 % de B de 4 min. El caudal se fija a 2,5 ml/min. La cromatografía se realiza a 35 °C.

- un sistema HP 1090 series HPLC montado con una columna HPLC Waters Symetry C18, 250 x 4,6 mm. El gradiente va desde 100 % de disolvente A (MeOH, agua, H_3PO_4 (15/85/0,001M, v/v/M)) hasta 100 % de disolvente B (MeOH, agua, H_3PO_4 (85/15/0,001 M, v/v/M)) en 10 min con una pausa al 100 % de B de 10 min. El caudal se fija a 1 ml/min. La cromatografía se realiza a 40 °C.

Las medidas espectrométricas de masas en modo LC/MS se realizan como se indica a continuación:

Condiciones HPLC

Los análisis se realizan usando un sistema WATERS Alliance HPLC montado con una columna INERTSIL ODS 3, DP 5 µm, 250 X 4,6 mm.

El gradiente va desde 100 % de disolvente A (acetonitrilo, agua, TFA (10/90/0,1, v/v/v)) hasta 100 % de disolvente B (acetonitrilo, agua, TFA (90/10/0,1, v/v/v)) en 7 min con una pausa al 100 % de B de 4 min. El caudal se fija a 2,5 ml/min y se usa una abertura de 1/25 justo antes de la fuente API.

Condiciones MS

Se disuelven las muestras en acetonitrilo/agua, 70/30, v/v a la concentración de aproximadamente 250 µg/ml. Los espectros API (+ o -) se realizan usando un espectrómetro de masas de trampa iónica FINNIGAN LCQ (San Jose, CA, Estados Unidos). La fuente APCI operó a 450 °C y el calentador capilar a 160 °C. La fuente ESI operó a 3,5 kV y el calentador capilar a 210 °C.

Las medidas espectrométricas de masas en modo DIP/EI se realizan como se indica a continuación: las muestras se vaporizan calentando la sonda de 50 °C a 250 °C en 5 min. Los espectros EI (impacto electrónico) se registran usando un espectrómetro de masas cuadrupolar en tandem FINNIGAN TSQ 700 (San Josa, CA, EE. UU.). La fuente de temperatura se fija a 150 °C.

Las medidas espectrométricas de masas en un espectrómetro de masas cuadrupolar en tándem TSQ 700 (Finnigan MAT, San Jose, CA, Estados Unidos) en modo GC/MS se realizan con un modelo cromatográfico de gas 3400 (Varian, Walnut Creek, CA, Estados Unidos) equipado con un inyector fraccionado/no fraccionado y una columna de sílice condensada DB-5MS (15 m x 0,25 mm de D.I., 1 µm) de J&W Scientific (Folsom, CA, Estados Unidos). Se usa helio (pureza de 99,999 %) como gas portador. El inyector (automuestreador CTC A200S) y la línea de transferencia funcionan a 290 y 250 ºC, respectivamente. La muestra (1 µl) se inyecta en modo no fraccionado y la temperatura de la estufa se programa como se indica a continuación: 50 ºC durante 5 min, aumentando hasta 280 ºC (23 ºC/min) y manteniendo durante 10 min. El espectrómetro TSQ 700 funciona en modo de impacto electrónico (EI) o de ionización química (CI/CH4) (intervalo de masas 33 - 800, tiempo de exploración 1,00 segundos). La fuente de temperatura se fija a 150 °C.

La rotación específica se registra en un polarímetro Perkin-Elmer 341. El ángulo de rotación se registra a 25 °C en soluciones al 1 % en MeOH. Para algunas moléculas, el disolvente es CH_2Cl_2 o DMSO, debido a problemas de solubilidad.

Los puntos de fusión se determinan en un fusionómetro de tipo Büchi 535 o 545 Tottoli, y están sin corregir, o por la temperatura de inicio en un Perkin Elmer DSC 7.

Las separaciones cromatográficas preparativas se realizan en gel de sílice 60 Merck, tamaño de partículas 15-40 µm, referencia 1.15111.9025, usando columnas de compresión axial Novasep (80 mm de d.i.), caudales entre 70 y 150 ml/min. La cantidad de gel de sílice y mezclas de disolventes son como se describen en los procedimientos individuales.

Las separaciones cromatográficas quirales preparativas se realizan en una columna DAICEL Chiralpak ® AD 20 µm, 100 x 500 mm usando un instrumento construido en la compañía con diferentes mezclas de alcoholes inferiores y alcanos C5 a C8 lineales, ramificados o cíclicos a ± 350 ml/min. Las mezclas de disolvente son como se describen en los procedimientos individuales.

La caracterización de los compuestos de los ejemplos 3 y 4 se logra usando las siguientes técnicas y condiciones:

Los espectros de RMN se registran en un espectrómetro Bruker 400 MHz como disoluciones en cloroformo deuterado ($CDCl_3$). Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) campo abajo del tetrametilsilano y hacen referencia al disolvente deuterado ($CDCl_3$).

Los datos de ^1H RMN se indicaron en el orden del desplazamiento químico, multiplicidad (s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; app, aparente y/o resonancia múltiple), constante de acoplamiento (J) en hertz (Hz) y número de protones.

Los espectros de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) se registran en un instrumento Alliance Waters 2695 equipado con una columna Sunfire C18 (3,5 um 2,1x150mm). GRAD 90/10 es un método en gradiente en el que el gradiente va desde la composición de disolventes de partida (disolvente A (H_2O, 80% v/v), disolvente B (CH_3CN, 10% v/v) y disolvente C (H_2O + 1% H_3PO_4 v/v, 10% v/v) hasta la composición de disolvente final (disolvente A (H_2O, 0% v/v), disolvente B (CH_3CN, 90% v/v) y disolvente C (H_2O + 1% H_3PO_4 v/v, 10% v/v)) en 10 minutos y le sigue un periodo de re-equilibrio de 5 minutos en la composición de los disolventes de partida. ISO80 es un método isocrático en el que la composición del eluyente es : disolvente A (H_2O + 1% H_3PO_4 v/v, 80 % v/v) y disolvente B (CH_3CN + 1% H_3PO_4 v/v, 20 % v/v). ISO85 es un método isocrático en el que la composición del eluyente es : disolvente A (H_2O + 1% H_3PO_4 v/v, 85 % v/v) y disolvente B (CH_3CN + 1% H_3PO_4 v/v, 15 % v/v).

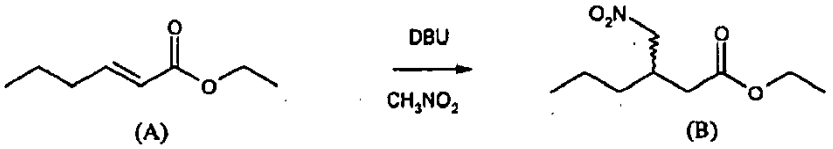
Los espectros de cromatografía de gases se registran en una serie Agilent 6890 equipada con una columna Altech GC DB-5MS (15mx0,25mm).

Espectroscopia de masas (MS) : Los espectros API se realizan usando un espectrómetro de masas de trampa iónica FINNIGAN LCQ (San Jose, CA, Estados Unidos). La fuente APCI operó a 450 °C y el calentador capilar a 160 °C. La fuente ESI operó a 3,5 kV y el calentador capilar a 210 °C.

Los puntos de fusión se registran en un DSC Perkin Elmer Pyris 1.

Ejemplo 1-Síntesis de (R)- y (S)-4-propil-pirrolidin-2-onas (IIIa) y (IIIg) sustancialmente ópticamente puras

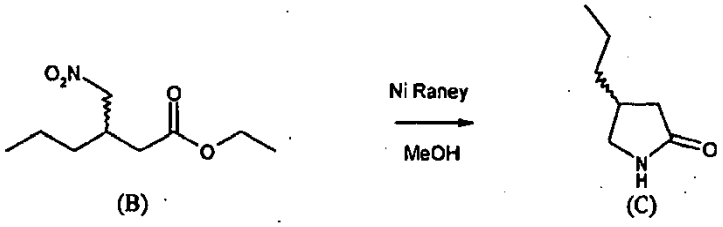
1.a. Síntesis de éster etílico de ácido 3-nitrometil-hexanoico (B)



A una disolución agitada de éster etílico de ácido hex-2-enoico (A) (450 g, 3,164 mol,1 eq) en nitrometano (858 ml, 15,822 mol, 5 eq) enfriada a 0°C, se le añaden gota a gota, en nitrógeno, 481,8 g (3,164 mol, 1 eq.) de 1.8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La mezcla de reacción se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y se inactiva con una disolución acuosa 6M de cloruro de hidrógeno para obtener pH = 4. La disolución se extrae con éter dietílico (500 ml + 2 x 300 ml). Las capas orgánicas se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran para obtener un residuo oleoso (672,13 g, pureza HPLC = 78,9%) que se purifica por cromatografía de líquidos eluyendo con diclorometano. Se obtienen 639,41 g de éster etílico de ácido 3-nitrometil-hexanoico (B) (rendimiento = 99,4%).

GC/MS : MH^+ = 204

1.b. Síntesis de 4-propil-pirrolidin-2-ona (C)

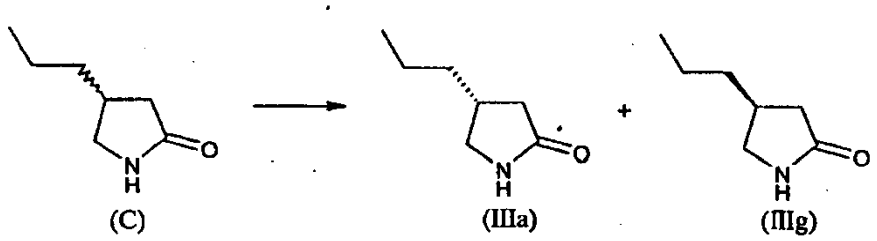


Se diluyen 300 g (1,476 mol) de éster etílico de ácido 3-nitrometil-hexanoico (B) en metanol (500 ml). La mezcla se transfiere a un autoclave de 1 l. La mezcla de reacción se deja reaccionar a 55°C bajo 50 bars de presión de hidrógeno durante 28 h. Se separa el catalizador por filtración sobre celite y se lava con metanol. El filtrado se recupera con 500 ml de diclorometano. Luego la disolución se extrae con agua (2 x 400 ml). Las capas orgánicas se secan con $MgSO_4$, se filtran y se concentran para obtener un residuo oleoso (177,12 g, pureza HPLC = 82,6%) que se purifica por destilación (110 °C, 7,10-2 mbar).Se obtienen 147,82 g de (C) (Rendimiento = 78,7%).

GC/MS : M^+ = 127

^{1}H NMR δ0,90 (t, 11,22 Hz, 3 H), 1,35 (m, 4 H), 1,97 (m, 1 H), 2,42 (m, 2 H), 2,99 (dd, 15,13, 10,74 Hz, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 6,43 (m, 1 H)

I.c. Síntesis de (R) y (S)-4-propil-pirrolidin-2-ona (IIIa) y (IIIg) sustancialmente ópticamente pura



Se separan 343 g de 4-propil-pirrolidin-2-ona (C) por cromatografía de líquidos en una columna CHIRALPAK® AD (100x500mm) eluyendo con propanol 8%, etanol 2%, hexanos 90%, DEA 0,1%.

HPLC quiral (mezcla de disolventes : n-propanol/etanol: 80/20)

(IIIg) : tiempo de retención = 6,65 minutos

(IIIa) : tiempo de retención = 7,81 minutos

Se aíslan 150,4 g de (IIIg) (rendimiento = 43%)

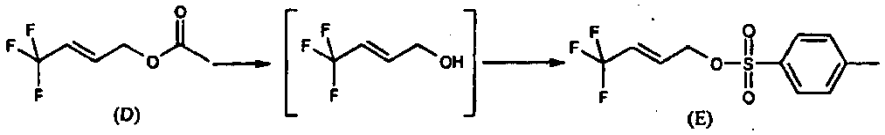
Se aíslan 146,0 g de (IIIa) (rendimiento = 42,5%)

$[\alpha]_D$ del compuesto de fórmula (IIIa) = +2,33°

$[\alpha]_D$ del compuesto de fórmula (IIIg) =-2,16°

Ejemplo 2-Síntesis de (S) y (R)-4-(2.2-difluoro-vinil)pirrolidin-2-ona (IIIb) y (IIIf) sustancialmente ópticamente pura

2.a. Síntesis de éster 4,4,4-trifluoro-but-2-enílico del ácido tolueno-4-sulfónico (E)



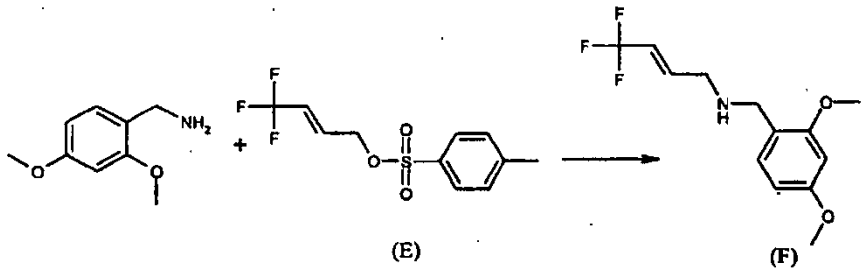
Una disolución de hidróxido sódico (524 g, 13,1 mol) en agua (2 l) y bromuro de benciltrietilamonio (88 g, 0,32 mol) se añaden a una disolución agitada de éster 4,4,4-trifluorobut-2-enílico de ácido acético (D) (882 g, 5,25 mol) en tolueno (2,8L) a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se monitorea por GC y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Una disolución de cloruro de p-toluenosulfonilo (950 g, 4,98 mol) en tolueno (3 l) se añade lentamente gota a gota a un índice tal que la temperatura se mantiene debajo de 25°C.

La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y se lava con agua. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentra a sequedad para dar 1380 g de (E) (rendimiento = 94%)

GC/MS : M^+ 280

2.b. Síntesis de (2,4-dimetoxi-bencil-4,4,4-(trifluoro-but-2-eni)-amina (F)



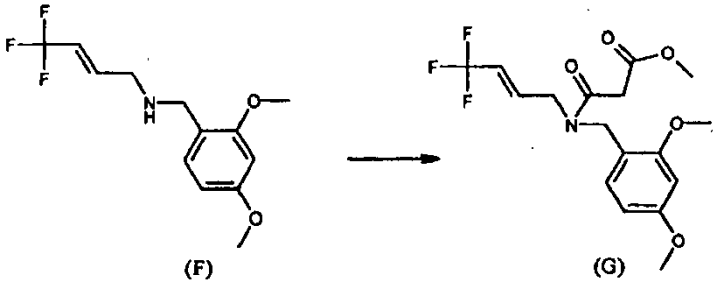
Una disolución de 4,4,4-trifluoro-but-2-enill éster de ácido tolueno-4-sulfónico (E) (642 g, 2,29 mol) en tolueno (2 l) se añade lentamente a una mezcla de reacción agitada de 2,4-dimetoxibencilamina (401 g, 2,40 mol) y carbonato de potasio (700 g, 5,06 mol) en tolueno (4 l) a 65°c. La mezcla se agita a 65°C durante una noche y se extrae con una disolución de HCl (2 x 5 l, 1N).

A la capa acuosa ácida lavada con tolueno (4 x 7 l) se le añade carbonato de potasio hasta que se mide pH>8 en esta capa. Esta capa se extrae con tolueno (2x7l).

La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentra para dar 495 g de (F) (rendimiento = 78%)

LC/MS : MH^+ = 276

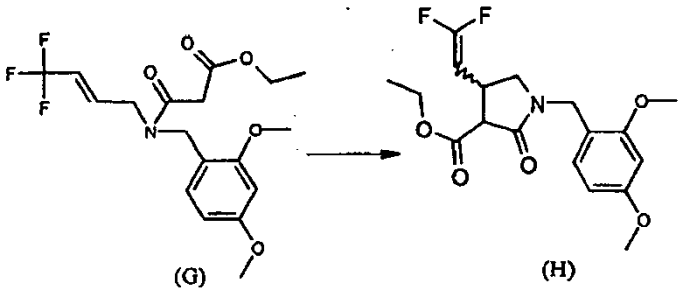
2.c. Síntesis de éster metílico de ácido N-(2,4-dimetoxi-bencil)-N-(4,4,4-trifluoro-but-2-enil)-malonámico (G)



Se añade ácido sulfúrico concentrado (344 g, 3,5 mol) gota a gota a potasio-monoetilmalonato (695 g, 4,08 mol) en acetonitrilo (7 l) a 0°C. Se agita la disolución durante 30 minutos a 0°C. Se añade N,N'-carbonildiimidazol (659 g, 4,06 mol) a 0°C a la mezcla de reacción. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y se añade (F) (625 g, 2,27 mol). Después de 30 minutos a 0°C, el precipitado insoluble se elimina por filtración. El filtrado se concentra a sequedad. Al residuo se le añade tolueno y esta disolución se lava con agua y con una disolución de HCl (1N). La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentra para dar 888 g de (G) (rendimiento = 100%)

LC/MS : MH^+ = 376

2.d. Síntesis de éster etílico de ácido 4-(2,2-difluoro-vinil)-1-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-oxo-pirrolidina-3-carboxílico (H)

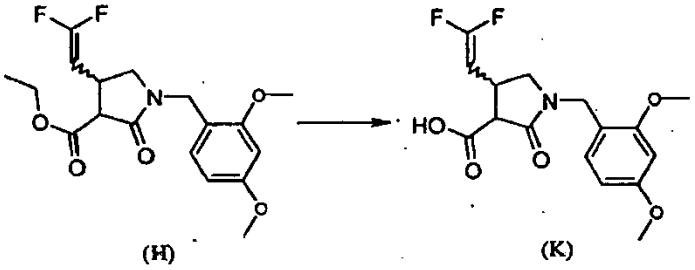


Se añaden bromuro de benciltrietilamonio (92g, 1,04 mol) y carbonato de potasio (188 g, 1,36 mol) a una disolución agitada a reflujo de (G) (779 g, 2,00 mol) en acetona (4 l).

Después de 4 horas, se añaden 200 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita y se somete a reflujo durante una noche. Se añaden 200 g de carbonato de potasio dos veces (cada 4 horas). El precipitado insoluble se elimina por filtración. El filtrado se seca sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentra para dar 748 g de (H). El producto se usa como tal en la reacción siguiente.

LC/MS : MH^+ = 370 (dos picos)

2.e. Síntesis de ácido 4-(2,2-difluoro-vinil)-1-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-oxo-pirrolidina-3-carboxílico (K)

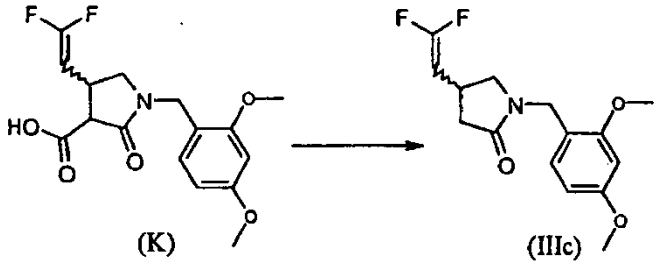


Una disolución de carbonato de potasio (581 g, 4,20 mol) en agua (4 l) se añade a una disolución agitada a reflujo de (H) en metanol (1 l). La mezcla se agita durante 18 h, se lava con tolueno (2 x 5 l) y se acidifica hasta un pH<2

con HCl concentrado (750 ml). La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentra para dar 615 g de (K) (rendimiento = 89%)

LC/MS : MH^+ = 342 (dos picos)

2.f. Síntesis de 4-(2,2-difluoro-vinil-1-(2,4-dimetoxi-bencil)pirrolidin-2-ona (IIIc)

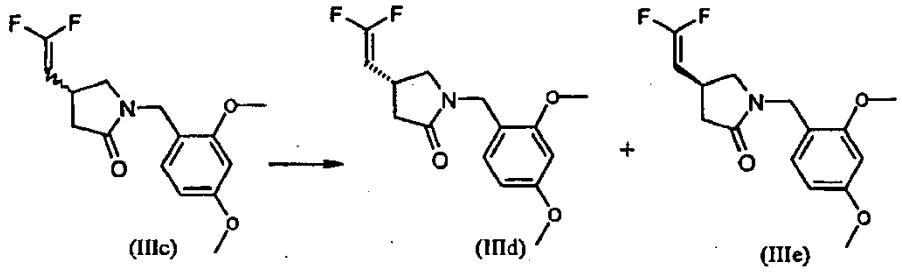


Una suspensión de (K) en metil isobutil cetona (MIBK-5L) se calienta a 116°C durante una noche. La evaporación del disolvente produce 564 g de (IIIc). El producto se usa en la siguiente reacción sin purificación adicional.

LC/MS : MH^+ = 298

^{1}H NMR: δ 2,20 (dd, 16,60, 8,05 Hz, 1H), 2,62 (dd, 16,60, 8,80 Hz, 1 H), 2,98 (dd, 9,81, 7,04 Hz, 1 H), 3,09 (d, 8,05 Hz, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H) 4,18 (m, 1H), 4,41 (s, 2 H), 6,45 (m, 2 H), 7,14 (m, 1 H)

2.g. Síntesis de (R)-4-(2,2-difluoro-vinil)-1-(2,4-dimetoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona (IIId) y (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-1-(2,4-dimetoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona (IIIe)

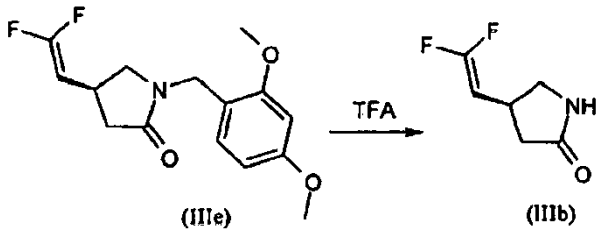


Se obtienen (IIId) y (IIIe) por separación de (IIIc) mediante cromatografía de líquidos en una columna CHIRALPAK® AS-H (mezcla de i-PrOH 50% - heptano 50% como disolvente de elución)

HPLC quiral: (IIId) : tiempo de retención = 14,65 minutos;$[\alpha]_D$: +4,37°

(IIIe) : tiempo de retención = 22,56 minutos; $[\alpha]_D$: -3,76°

2.h. Síntesis de (S)-4-(difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona sustancialmente ópticamente pura (IIIb)

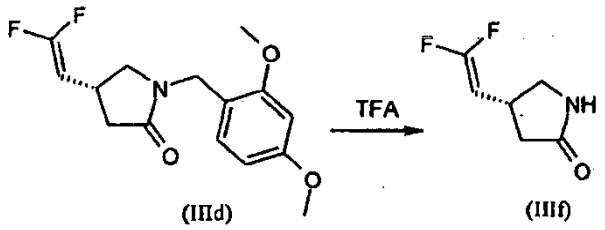


Se someten a reflujo 21,69 g (73 mmol) de (IIIe) en 100 ml de ácido trifluoroacético (TFA) a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría luego hasta temperatura ambiente bajo un flujo de nitrógeno. Se separa el disolvente a presión reducida. El residuo se vierte en agua (250 ml) y se inactiva con hidrógeno-carbonato sódico hasta obtener un pH = 8. La mezcla heterogénea resultante se filtra y se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 250 ml). Se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se filtran los compuestos volátiles a presión reducida. El residuo se purifica usando cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 98,5/1,5 como disolvente de elución) para dar 6,2 g (rendimiento = 58%) de (IIIb).

NMR ^{1}H: δ 2,20 (dd, 16,60, 8,05 Hz, 1H), 2,62 (dd, 16,60, 8,80 Hz, 1H), 2,98 (dd, 9,81, 7,04 Hz, 1 H), 3,09 (d, 8,05 Hz, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H) 4,18 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 6,45 (m, 2 H), 7,14 (m, 1 H)

(IIIb): tiempo de retención = 8,9 minutos; $[\alpha]_D$ = -6,51°

2.i. Síntesis de (R)-4-(difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona sustancialmente ópticamente pura (IIIf)



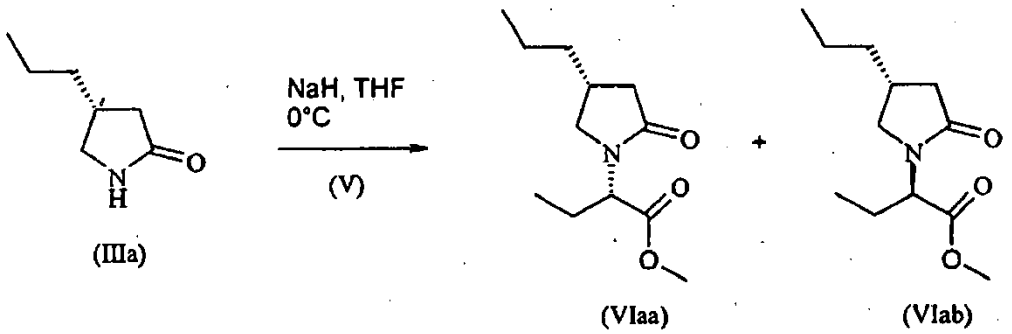
Se someten a reflujo 21,42 g (72 mmol) de (IIId) en 100 ml de ácido trifluoroacético a 80°C (TFA) durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría luego hasta temperatura ambiente bajo un flujo de nitrógeno. Se separa el disolvente a presión reducida. El residuo se vierte en agua (250 ml) y se inactiva con hidrógeno-carbonato sódico hasta obtener un pH = 8. La mezcla heterogénea resultante se filtra y se extrae la fase acuosa con diclorometano (4 x 250 ml). Se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se filtran los compuestos volátiles a presión reducida. El residuo se purifica usando cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 98,5/1,5 como disolvente de elución) para dar 7,5 g (rendimiento = 72%) de (IIIf).

NMR^{1}H: δ 2,20 (dd, 16,60, 8,05 Hz, 1 H), 2,62 (dd, 16,60, 8,80 Hz, 1 H), 2,98 (dd, 9,81, 7,04 Hz, 1 H), 3,09 (d, 8,05 Hz, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H) 4,18 (m, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 6,45 (m, 2 H), 7,14 (m, 1 H)

(IIIf):
tiempo de retención = 10,1 minutos; $[\alpha]_D$ = + 6,64°

Ejemplo 3-Síntesis de brivaracetam (I)

3.a. Síntesis de éster metílico de ácido (S) y (R) 2-((R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il)-butírico (VIaa) y (VIab)



Se enfría una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,94 g, 23,4 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añade una disolución de (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona (IIIa) sustancialmente ópticamente pura (2 g, 15,7 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) en un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agita 10 min a 0°C, luego se añade una disolución de éster metílico de ácido metil-2-bromo-butírico (V) (3,69 g, 20,4 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) en un periodo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agita a 0°C hasta la conversión máxima del material de partida, y la mezcla de reacción se deja luego calentar hasta temperatura ambiente y se diluye con agua (20 ml). Se elimina tetrahidrofurano por evaporación y el residuo se extrae con acetato de isopropilo (20 ml + 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan para proporcionar 3 g (13,2 mmol, 86%) de una mezcla de epímeros del compuesto (VIa), como una mezcla respectivamente del epímero (VIaa) y el epímero (VIab).

^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) de la mezcla de epímeros (VIaa) y (VIab): δ = 4,68 (dd, J = 10,8, J = 5,1, 2x1H) ; 3,71 (s, 2x3H); 3,60 (t app, J = 8,2, 1H); 3,42 (t app, J = 8,7, 1H); 313 (dd, J = 9,2, J = 6,8, 1 H); 2,95 (dd, J = 9,2, J = 6,8, 1H); 2,56 (dd, J = 16,6, J = 8,7, 2x1H); 2,37 (dm, 2x1H); 2,10 (m, 2x1H); 2,00 (m, 2x1H); 1,68 (m, 2x1H); 1,46 (m, 2x2H); 1,36 (m, 2x2H); 0,92 (m, 2x6H).

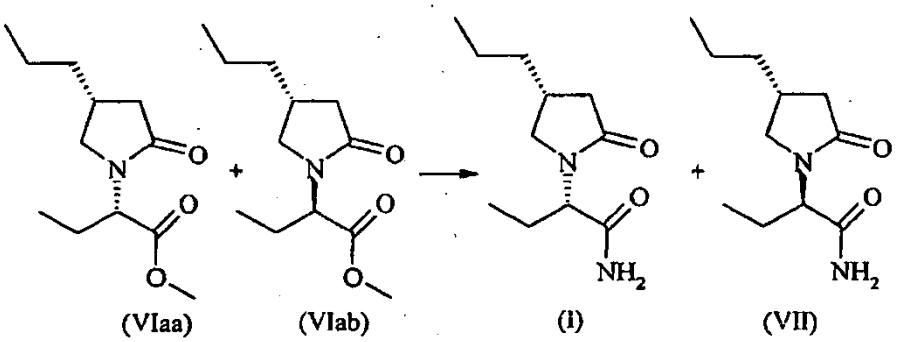
^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) de la mezcla de epímeros (VIaa) y (VIab) : δ = 175,9; 175,2; 171,9; 55,3; 52,4; 49,8; 49,5; 38,0; 37,8; 37,3; 36,9; 32,5; 32,2; 22,6; 22,4; 21,0; 14,4; 11,2; 11,1

HPLC (GRAD 90/10) de la mezcla de epímeros (VIaa) y (VIab): tiempo de retención = 9,84 minutos (100%)

GC de la mezcla de epímeros (VIaa) y (VIab): tiempo de retención = 13,33 minutos (98,9%)

MS de la mezcla de epímeros (VIaa) y (VIab) (ESI): 228 MH+

3.b. Amoniólisis del compuesto de la mezcla de (VIaa) y (VIab)



Una disolución de (VIaa) y (VIab) obtenida en la etapa de reacción anterior (1,46 g, 6,4 mmol) en amoníaco acuoso 50% p/p (18 ml) a 0°C se agita a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se separa por filtración un precipitado blanco que aparece durante la reacción, se lava con agua y se seca para dar 0,77g (3,6 mmol, rendimiento = 56%) de un sólido blanco que es una mezcla de brivaracetam (I) y del compuesto (VII) en una relación 1:1.

^{1}H NMR de la mezcla (I) y (VII) (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 6,36 (s, ancho, 1H); 5,66 (s, ancho, 1H); 4,45 (m, 1H); 3,53 (ddd, J= 28,8, J = 9,7, J = 8,1, 1H); 3,02 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 2,35 (m, 1 H); 2,11 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 1,38 (dm, 4H); 0,92 (m, 6H);

^{13}C NMR de la mezcla (I) y (VII) (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 176,0; 175,9; 172,8; 172,5; 56,4; 56,3; 50,0; 49,9; 38,3; 38,1; 37,3; 37,0; 32,3; 32,2; 21,4; 21,3; 21,0; 20,9; 14,4; 10,9; 10,8

HPLC (GRAD 90/10) de la mezcla de (I) y (VII) tiempo de retención = 7,67 minutos (100 %)

Punto de fusión de la mezcla de (1) y (VII) = 104,9°C (calor de 40°C a 120°C a 10°C/min)

Los compuestos (I) y (VII) se separan de acuerdo con técnicas convencionales conocidas por el experto en la materia. Una separación preparativa típica se realiza en una escala de 11,7 g de una mezcla 1:1 de los compuestos (I) y (VII) : DAICEL CHIRALPAK® AD 20 µm, columna 100*500 mm a 30°C con un débito de 300 ml/minutos, 50% EtOH - 50% Heptano. La separación proporciona 5,28 g (45%) del compuesto (VII), tiempo de retención = 14 minutos y 5,20 g (44%) de los compuestos (I), tiempo de retención = 23 minutos.

^{1}H NMR del compuesto (I) (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,17 (s, ancho, 1H); 5,32 (s, ancho, 1H); 4,43 (dd, J = 8,6, J = 7,1, 1H); 3,49 (dd, J = 9,8, J = 8,1, 1H); 3,01 (dd, J = 9,8, J = 7,1, 1H); 2,59 (dd, J = 16,8, J = 8,7, 1H); 2,34 (m, 1H); 2,08 (dd, J = 16,8, J = 7,9, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,47-1,28 (m, 4H); 0,91 (dt, J = 7,2, J = 2,1, 6H);

HPLC (GRAD 90/10) del compuesto (I) : tiempo de retención = 7,78 minutos

^{1}H NMR del compuesto (VII) (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,14 (s, ancho, 1H); 5,27 (s, ancho, 1H); 4,43 (t app, J = 8,1, 1H); 3,53 (t app, J = 9,1, 1H); 3,01 (t app, J = 7,8, 1H); 2,53 (dd, J = 16,5, J = 8,8, 1H); 2,36 (m, 1H); 2,14 (dd, J = 16,5, J = 8,1, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 1,43 (m, 2H); 1,34 (m, 2H); 0,92 (m, 6H);

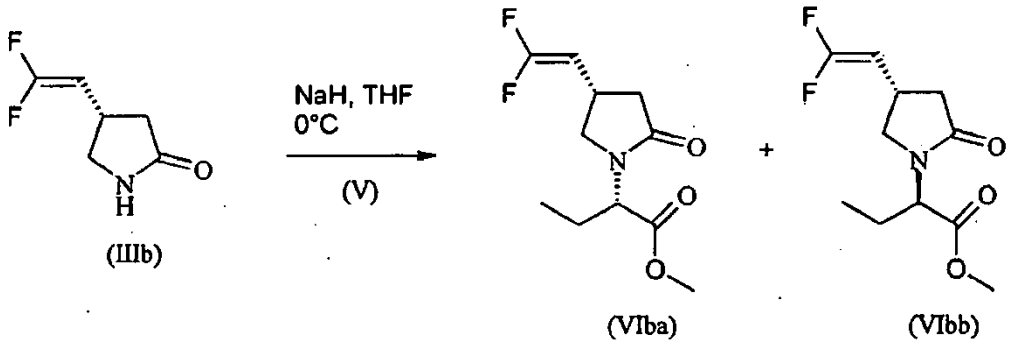
3c. Epimerización del compuesto de (2R)-2-((R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il-butiramida (VII)

El compuesto (VII) (200 mg, 0,94 mmol) se añade a una disolución de terc-butóxido de sodio (20 mg, 10% p/p) en isopropanol (2 ml) a temperatura ambiente. Se agita entonces la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora para proporcionar 200 mg (0,94 mmol, 100%) de un sólido blanco. Dicho sólido blanco es una mezcla de brivaracetam (I) y de (VII) en una relación 49,3 / 50,7.

HPLC (ISO80): tiempo de retención = 7,45 min (49,3%) brivaracetam (I); tiempo de retención = 8,02 minutos (50,7%) compuesto (VII).

Ejemplo 4-Síntesis de seletracetam (II)

4.a. Síntesis de éster metílico de ácido (S) y (R) 2-[(S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-2-oxo-pirrolidin-1-il] butírico (VIba) y (VIbb)



Se enfría una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,80 g, 20,4 mmol) en tetrahidrofurano (28 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añade una disolución de (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona (IIIb) sustancialmente ópticamente pura (2 g, 13,6 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) durante un periodo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agita 10 min a 0°C, luego se añade una disolución de éster metílico de ácido 2-bromo-butírico (V) (3,20 g, 17,6 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) en un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a 0° C durante 4,5 horas, luego la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se diluye con agua (15 ml). Se elimina tetrahidrofurano por evaporación y el residuo se extrae con acetato de isopropilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan para proporcionar 3 g (12,1 mmol, 89%) del compuesto (VIb) como una mezcla respectivamente de epímero (VIba) y epímero (VIbb).

^{1}H NMR de la mezcla de epímeros (VIba) y (VIbb) (400 MHz, CDCl3):δ = 4,69 (dd, J = 10,8, J = 5,2; 2x1H); 4,31 (m, 2x1H); 3,72 (s, 2x3H); 3,75-3,70 (m, 1H); 3,51 (t app, J = 8,3, 1H); 3,30-3,05 (m, 2x2H); 2,67 (ddd, J= 16,7, J = 8,5, J = 3,3, 2x1H); 2,26 (dd app, J = 16,7, J= 7,9, 2x1H); 2,02 (m, 2x1H); 1,67 (m, 2x1H); 0,93 (t, J= 7,6, 2x3H).

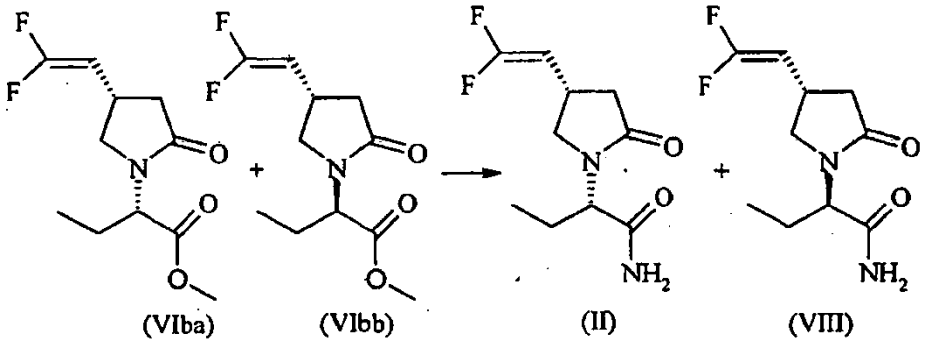
^{13}C NMR de la mezcla de epímeros (VIba) y (VIbb)) (400 MHz, $CDCl_3$):δ = 174,6; 174,4; 171,8; 80,7; 80,6; 80,5; 80,4; 80,3; 80,2; 80,1; 55,4; 55,3; 52,5; 49,9; 49,4; 38,2; 38,0; 27,5; 27,4; 27,3; 27,2; 22,7; 22,5; 11,2

HPLC (GRAD 90/10) de la mezcla de epímeros (VIba) y (VIbb): tiempo de retención = 9,07 minutos (99,1%)

GC de la mezcla de epímeros (VIba) y (VIbb): tiempo de retención = 13,33 minutos (98,9%)

MS (APCI) de la mezcla de epímeros (VIba) y (VIbb): 248 MH+

4.b. Amoniólisis de la mezcla de (VIba) y (VIbb):



Una disolución de (VIba) y (VIbb) obtenida en la etapa de reacción anterior (1,8 g, 7,3 mmol) en amoníaco acuoso 50% p/p (3 ml) a 0°C se agita a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Se separa por filtración un precipitado blanco que aparece durante la reacción, se lava con agua y se seca para dar 1,0 g (4,3 mmol, 59%) de un sólido blanco que es una mezcla de seletracetam (I) y del compuesto (VIII) en una relación 1:1.

^{1}H NMR de la mezcla de epímeros (II) y (VIII) (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 6,30 (s, ancho, 1H); 5,62 (s, ancho, 1H); 4,47 (t, J = 7,4, 1 H); 4,26 (dm, J = 24,1, 1H); 3,65 (dt app, J= 52,4, J= 8,7, 1H); 3,18 (m, 2H); 2,67 (m, 1H); 2,26 m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,69 (m, 1H); 0,92 (t, J = 7,4, 3 H);

^{13}C NMR de la mezcla de epímeros (II) y (VIII)) (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 174,8; 174,6; 172,6; 172,4; 80,5; 80,3; 79,9; 56,3; 50,0; 49,8; 38,4; 38,2; 27,4; 27,2; 21,7; 21,6; 11,0; 10,9

Punto de fusión de la mezcla de (II) y (VIII) = 132,6°C (calor de 35°C a 220°C a 10°C/min)

Los compuestos (II) y (VIII) se separan de acuerdo con técnicas convencionales conocidas por el experto en la materia. Una separación preparativa típica se realiza en una escala de 7,4 g de una mezcla 1:1 de los compuestos (II) y (VIII) : DAICEL CHIRALPAK® AD 20 µm, columna 100*500 mm a 30°C con un débito de 300 ml/minutos, 50% EtOH - 50% Heptano. La separación proporciona 3,70 g (50%) del compuesto (VIII), tiempo de retención = 20 minutos y 3,65 g (49%) de los compuestos (II), tiempo de retención = 31 minutos.

^{1}H NMR del compuesto (II) (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,13 (s, ancho, 1H); 5,37 (s, ancho, 1H); 4,45 (t app, J = 8,6, 1H); 4,24 (dd, J = 24,5, J = 8,8, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,18 (m, 2H); 2,69 (dd, J = 17,4, J = 8,7, 1H); 2,23 (dd, J = 16,5, J = 8,7, 1H; 1,95 (m, 1H); 1,71 (m, 1H); 0,93 (t, J = 6,8, 3 H);

^{1}H NMR del compuesto (VIII) (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,09 (s, ancho, 1H); 5,33 (s, ancho, 1H); 4,45 (t app, J = 8,6, 1H); 4,25 (dd, J = 24,1, J = 9,7, 1H); 3,68 (t app, J = 8,6, 1H); 3,18 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,65 (dd, J = 17,2, J = 8,6, 1H); 2,29 (dd, J = 17,2, J = 8,0, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 0,93 (t, J = 6,9, 3 H);

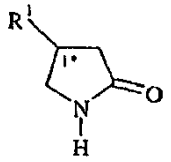
4c. Epimerización del compuesto de fórmula (VIII)

El compuesto de fórmula (VIII) (500 mg, 2,16 mmol) se añade a una disolución de terc-butóxido de sodio (50 mg, 10% p/p) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h y aparece un precipitado blanco durante la reacción. La suspensión se enfría hasta 5°C y se agita durante 30 minutos a 5°C. El precipitado se separa por filtración y se seca para proporcionar 150 mg (0,65 mmol, 30%) de un sólido blanco. Dicho sólido blanco es una mezcla de seletracetam (II) y del compuesto (VIII) en una relación 47,9 / 52,1.

HPLC (ISO85): tiempo de retención = 7,66 min (52,1%) compuesto (VIII); tiempo de retención = 8,23 min (47,9%) seletracetam (II);

REIVINDICACIONES

1. Pirrolidin-2-onas 4-sustituidas sustancialmente ópticamente puras de fórmula (III),



(III)

en donde R^1 es etilo, n-propilo, un alquilo C_{1-3} sustituido con por lo menos un halógeno o un alquenilo C_{2-4} sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno.

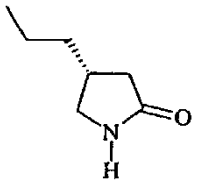
2. Pirrolidin-2-onas 4-sustituidas de fórmula (III) según la reivindicación 1, en donde R^1 es n-propilo.

3. Pirrolidin-2-onas 4-sustituidas de fórmula (III) según la reivindicación 2, en donde R^1 es 2,2-difluorovinilo.

4. Pirrolidin-2-onas 4-sustituidas de fórmula (III) según la reivindicación 2, en donde el centro estereogénico (1*) tiene configuración (R)

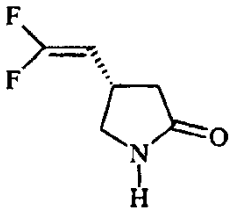
5. Pirrolidin-2-onas 4-sustituidas de fórmula (III) según la reivindicación 3, en donde el centro estereogénico (1*) tiene configuración (S)

6. Compuesto (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona de fórmula (IIIa)



(IIIa)

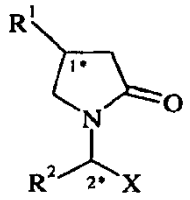
7. Compuesto (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona de fórmula (IIIb)



(IIIb)

8. Compuesto según la reivindicación 6 o la reivindicación 7 que es sustancialmente ópticamente puro.

9. Un procedimiento para la preparación de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (IV)



(IV)

en la que:

R^1 es etilo, n-propilo, un alquilo C_{1-3} sustituido con por lo menos un halógeno o un alquenilo C_{2-4} sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno;

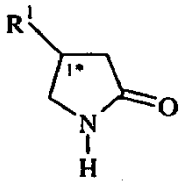
R^2 es alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-4}; X es $-CONR^3R^4$, $-COOR^5$ o -CN;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; que comprende

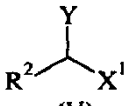
(i) hacer reaccionar pirrolidin-2-ona 4-sustituida sustancialmente ópticamente pura de fórmula (III),



(III)

en donde R^1 es etilo, n-propilo, un alquilo C_{1-3} sustituido con por lo menos un halógeno o un alquenilo C_{2-4} sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno;

con un compuesto de fórmula (V)



(V)

en la que:

R^2 es alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-4};

X^1 es $-CONR^3R^4$, $-COOR^5$ o -CN;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

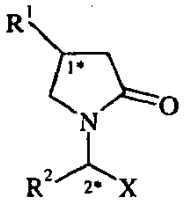
R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y

Y es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, grupo sulfonato o $-N_2^+$,

en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en hidruro de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio y en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, terc-butanol, dimetoxietano y tolueno; y

(ii) separar la mezcla de epímeros de los compuestos de fórmula (IV) obtenida como resultado de la etapa (i).

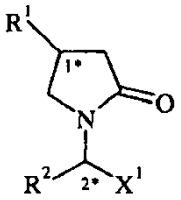
10. Un procedimiento para la preparación de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ilo sustancialmente diastereoisoméricamente puros de fórmula (IV) según la reivindicación 9



(IV)

en donde X es $-CONR^3R^4$

en donde la mezcla de epímeros del compuesto de fórmula (IV) obtenido como resultado de la etapa (i) es una mezcla de epímeros del compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en la que:

R^1 es etilo, n-propilo, un alquilo C_{1-3} sustituido con por lo menos un halógeno o un alquenilo C_{2-4} sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno;

R^2 es alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-4};

X^1 es $COOR^5$;

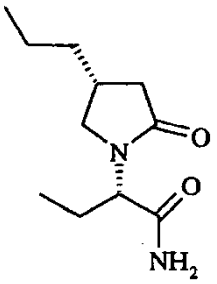
y

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

11. Un procedimiento según la reivindiación 10 que comprende la amoniólisis de la mezcla de epímeros del compuesto de fórmula (VI).

12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde dicha mezcla de epímeros comprende los epímeros en una relación igual a 1.

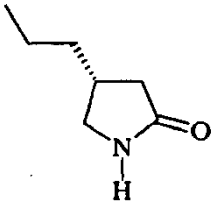
13. Un procedimiento para la preparación de brivaracetam (I)



(I)

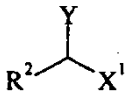
en donde dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

(i) someter a reacción (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona (IIIa) sustancialmente ópticamente pura



(IIIa)

con un compuesto de fórmula (V),



(V)

en la que:

Y es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, grupo sulfonato o $-N_2^+$,

R^2 es etilo

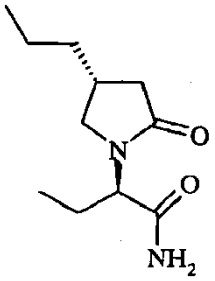
X^1 es $COOR^5$ y

R^5 es un alquilo C_{1-4},

en presencia de una base seleccionada del grupo que consiste en hidruro de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio y en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en isopropanol, terc-butanol, dimetoxietano y tolueno; y

(ii) efectuar la amoniólisis de la mezcla de epímeros del compuesto de fórmula (VIa) obtenido como resultado de la etapa (i); y

(iii) separar brivaracetam (I) y el compuesto (VII) obtenido como resultado de la etapa (ii).



(VII)

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, que comprende la epimerización del compuesto de fórmula (VII), en una mezcla de brivaracetam (I) y el compuesto de fórmula (VII), sometiendo a reacción el compuesto de fórmula (VII) con una base seleccionada del grupo que consiste en hidruro de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio.