



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 090**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02764832 .8**

96 Fecha de presentación : **05.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1419144**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2004**

54 Título: **Compuestos de oxopirrolidina, preparación de dichos compuestos y uso de los mismos en la fabricación de Levetiracetam y sus análogos.**

30 Prioridad: **10.08.2001 EP 01119396**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **UCB Pharma S.A.**
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE

72 Inventor/es: **Ates, Célal;**
Surtees, John;
Burteau, Anne-Catherine;
Marmon, Violeta y
Cavoy, Emile

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 314 090 T3

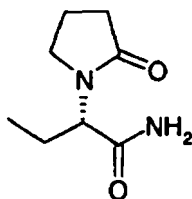
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Compuestos de oxopirrolidina, preparación de dichos compuestos y uso de los mismos en la fabricación de Levetiracetam y sus análogos.

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento mejorado para la preparación de (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida y análogos de la misma, que recibe la Denominación Común Internacional de Levetiracetam. Levetiracetam es conocido como agente terapéutico de utilidad para el tratamiento o la prevención de la epilepsia y otros trastornos neurológicos. Esta invención describe, igualmente, nuevos intermedios y su uso en procedimientos de fabricación de Levetiracetam y sus análogos.

Levetiracetam o (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, un compuesto levógiro, se describe como agente protector para el tratamiento y la prevención de las agresiones hipóxicas e isquémicas al sistema nervioso central en la patente europea No. EP 0 162 036 B y tiene la fórmula siguiente.

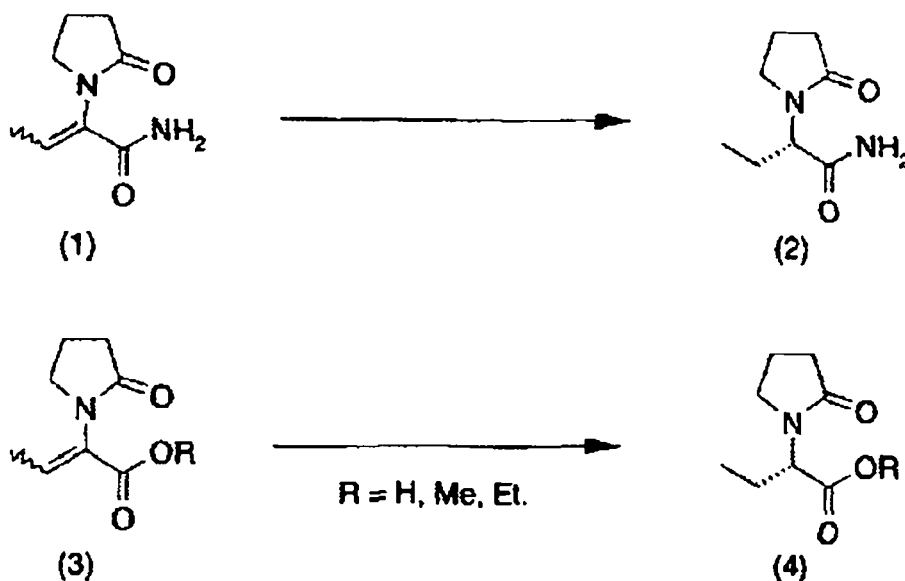


Este compuesto es eficaz también en el tratamiento de la epilepsia, una indicación terapéutica en la que se ha demostrado que su enantiómero dextrógiro, (R)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, carece por completo de actividad (A.J. Gower *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 222, 1992, 193-203). En la patente europea No. 0165 919 se ha descrito un procedimiento para la preparación de este enantiómero dextrógiro.

Tanto en la patente europea No. 0162 036 como en la patente británica No. 2 225 322 se han descrito procedimientos de fabricación de Levetiracetam. En la patente británica No. 2 225 322, se prepara (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida por hidrogenólisis de (S)- α -[2-(metiltio)etil]-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, en presencia de un reactivo desulfurante tal como $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, níquel Raney W-2 o, preferiblemente, níquel Raney T-1. Sin embargo, este procedimiento no se puede aplicar a escala industrial debido a razones de seguridad y medioambientales.

En una solicitud de patente más reciente, PCT/EP01/01956, se ha desarrollado y descrito otro procedimiento aplicable a escala industrial. El procedimiento descrito en dicha solicitud de patente PCT/EP01/01956 se ilustra en el siguiente Esquema 1. Este procedimiento se basa en la hidrogenación asimétrica de un compuesto de la fórmula (1), dando como resultado Levetiracetam (compuesto de la fórmula (2)). Dicha solicitud de patente describe también la hidrogenación asimétrica eficaz de compuestos relacionados de la fórmula general (3), proporcionando el ácido y los ésteres de la fórmula (4).

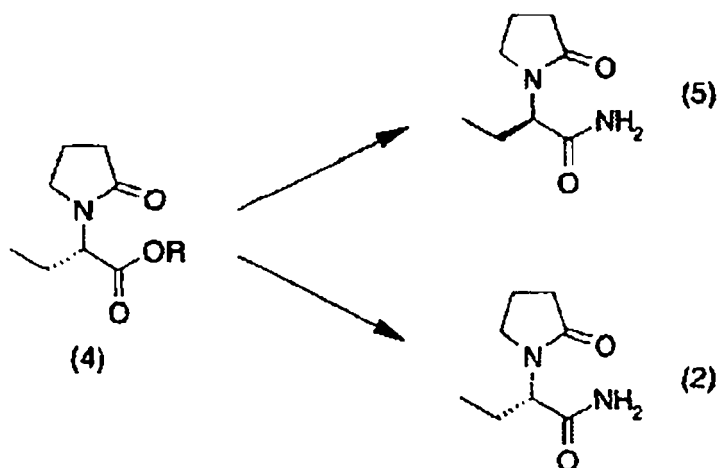
Esquema 1



Me significa metilo, y Et significa etilo.

Sin embargo, puede ser deseable convertir el éster (4) directamente en Levetiracetam (2) por amonólisis. Un inconveniente de llevar a cabo dicha amonólisis es que se puede producir una racemización que conduce a la formación del compuesto de la fórmula (5), tal como se describe en el siguiente Esquema 2.

Esquema 2

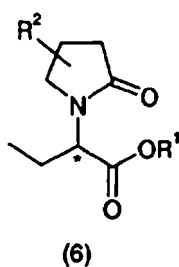


Adicionalmente, el tiempo de reacción necesario para obtener una conversión razonable es, por lo general, muy prolongado. Es posible reducir el tiempo de reacción elevando la temperatura de reacción, pero en este caso el grado de racemización aumenta hasta niveles inaceptables. Hasta ahora, no se había encontrado un compromiso entre tiempo de reacción, temperatura y grado de racemización.

Resulta evidente que sería extremadamente deseable disponer de un procedimiento viable industrialmente, exento del inconveniente mencionado más arriba.

El procedimiento según la invención supera en gran medida los inconvenientes principales tales como la racemización discutida anteriormente, y la hidrólisis excesiva. Además, la presente invención describe nuevos intermedios y su uso en procedimientos para preparar Levetiracetam y sus análogos. La invención se refiere, asimismo, a nuevos procedimientos para preparar dichos intermedios.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (6):



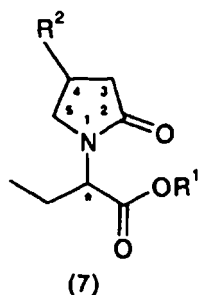
en la que R¹ es metilo o etilo y R² es alquilo-(C₂-C₄), alqueno-(C₂-C₄) o alquinilo-(C₂-C₄), opcionalmente sustituido con uno o múltiples halógenos, preferiblemente F, Cl, Br o I; así como los estereoisómeros y mezclas de los mismos.

Esta invención se refiere a todas las formas estereoisómeras tales como formas enantiómeras y estereoisómeras geométricas y ópticas de los compuestos de la fórmula (6) y sus mezclas (incluidos los racematos). Los compuestos de la fórmula (6) y algunos de sus intermedios tienen en su estructura al menos un centro estereogénico, que es el átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno del heterociclo pirrolidina. Este centro estereogénico se indica en la fórmula (6) mediante un asterisco (*). Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, en donde la notación R y S se usa de acuerdo con las normas descritas en *Pure Appl. Chem.*, 45 (1976) 11-30. Los compuestos de la fórmula (6) tienen al menos un segundo centro estereogénico en su estructura, consistente en el átomo de carbono del ciclo pirrolidina al que está unido el sustituyente R². Este centro estereogénico puede estar en configuración S o R. Adicionalmente, ciertos compuestos de la fórmula (6) que contienen grupos alqueno pueden existir como isómeros Z o E. En cada caso, la invención incluye tanto mezclas de isómeros como isómeros individuales separados.

ES 2 314 090 T3

El compuesto de la fórmula (6) puede estar en forma de un solvato, que se incluye dentro del alcance de la presente invención. Los solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares. El compuesto de la fórmula (6) puede estar también en forma de una sal, especialmente de una sal farmacéuticamente aceptable, las cuales se incluyen también dentro del alcance de la presente invención.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula general (6), en la que el sustituyente R^2 se encuentra presente en la posición 4 en la estructura de anillo, tal como se indica en la siguiente fórmula general (7), en la que R^1 y R^2 son como se ha señalado más arriba.



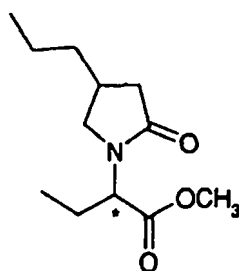
Según otra realización preferida, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (7), en la que R^2 es un alquilo-(C_2 - C_4), alqueniilo-(C_2 - C_4) o alquiniilo-(C_2 - C_4), sustituido opcionalmente con uno o múltiples halógenos.

Tal como se usa en este documento, el término alquilo incluye radicales hidrocarburos monovalentes saturados, con restos lineales, ramificados o cíclicos, o combinaciones de los mismos.

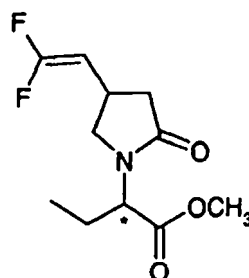
Tal como se usa en este documento, el término alqueniilo incluye radicales hidrocarburos insaturados, tanto ramificados como lineales, con al menos un doble enlace.

Tal como se usa en este documento, el término alquiniilo incluye radicales hidrocarburos, tanto ramificados como lineales, con al menos un triple enlace.

Según una realización más preferida, la invención se refiere al compuesto de la fórmula general (7), en la que R^1 es metilo y R^2 es propilo, según la fórmula siguiente:



Según la realización todavía más preferida, la invención se refiere al compuesto de la fórmula general (7), en la que R^1 es metilo y R^2 es 2,2-difluorovinilo, de acuerdo con la fórmula siguiente:



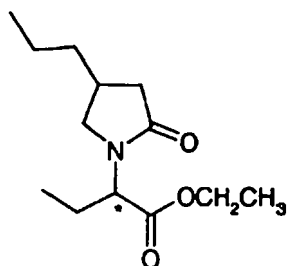
ES 2 314 090 T3

Según todavía otra realización más preferida, la invención se refiere al compuesto de la fórmula general (7), en la que R^1 es etilo y R^2 es propilo, según la fórmula siguiente:

5

10

15

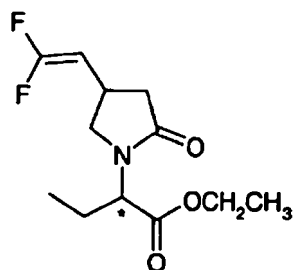


Según todavía otra realización más preferida, la invención se refiere al compuesto de la fórmula general (7), en la que R^1 es etilo y R^2 es 2,2-difluorovinilo, según la fórmula siguiente:

20

25

30

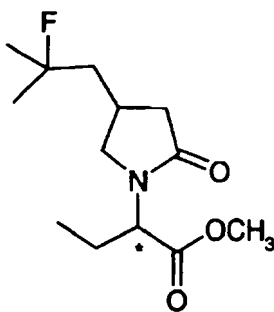


Según todavía otra realización más preferida, la invención se refiere al compuesto de la fórmula general (7), en la que R^1 es metilo y R^2 es 2-fluoro-2-metilpropilo, según la fórmula siguiente:

35

40

45

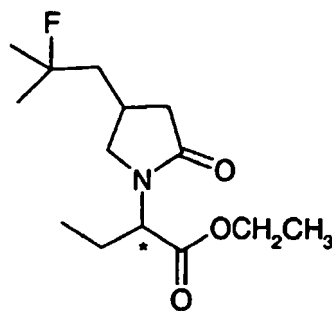


Según todavía una realización más preferida, la invención se refiere al compuesto de la fórmula general (7), en la que R^1 es etilo y R^2 es 2-fluoro-2-metilpropilo, según la fórmula siguiente:

55

60

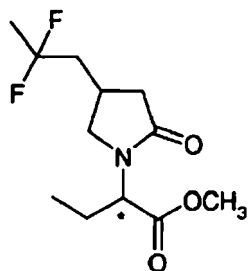
65



ES 2 314 090 T3

Según todavía otra realización todavía más preferida, la invención se refiere al compuesto de la fórmula general (7), en la que R^1 es metilo y R^2 es 2,2-difluoropropilo, según la fórmula siguiente:

5

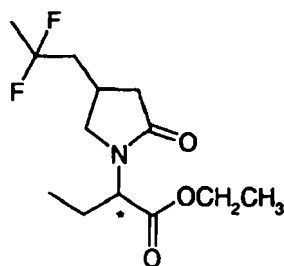


10

15

Según todavía otra realización más preferida, la invención se refiere al compuesto de la fórmula general (7), en la que R^1 es etilo y R^2 es 2,2-difluoropropilo, según la fórmula siguiente:

20

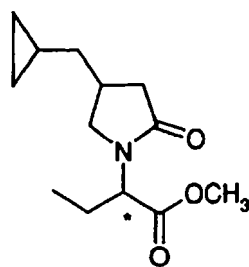


25

30

Según todavía otra realización más preferida, la invención se refiere al compuesto de la fórmula general (7), en la que R^1 es metilo y R^2 es ciclopropilmetilo, según la fórmula siguiente:

35



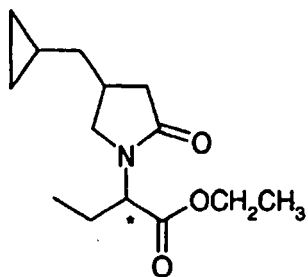
40

45

50

Según todavía otra realización más preferida, la invención se refiere al compuesto de la fórmula general (7), en la que R^1 es etilo y R^2 es ciclopropilmetilo, según la fórmula siguiente:

55



60

65

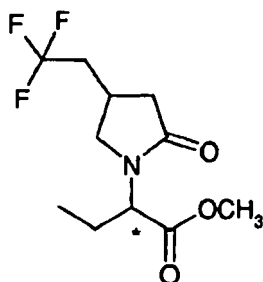
ES 2 314 090 T3

Según todavía otra realización más preferida, la invención se refiere al compuesto de la fórmula general (7), en la que R^1 es metilo y R^2 es 2,2,2-trifluoroetilo, según la fórmula siguiente:

5

10

15



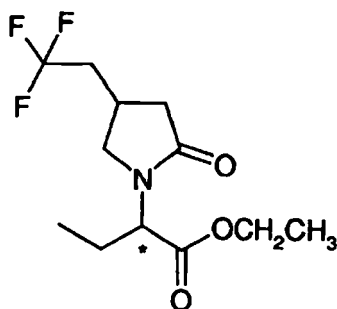
Según todavía otra realización más preferida, la invención se refiere al compuesto de la fórmula general (7), en la que R^1 es etilo y R^2 es 2,2,2-trifluoroetilo, según la fórmula siguiente:

20

25

30

35

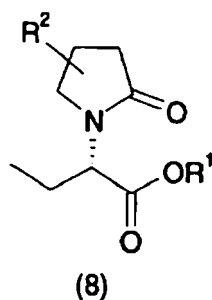


Según otra realización preferida, el compuesto de la fórmula general (6) ó (7) es el isómero S, tal como se ilustra en la siguiente fórmula (8), en la que R^1 y R^2 son como se ha indicado anteriormente.

40

45

50



En esta realización preferida, los compuestos de la fórmula (8) incluyen compuestos en los que el segundo centro estereogénico, es decir, el átomo de carbono de heterociclopírrolidina al que está unido el sustituyente R^2 , está en una configuración S ó R, y sus mezclas. Adicionalmente, ciertos compuestos de la fórmula (8), que contienen grupos alqueno, pueden existir como isómeros Z o E. En cada caso, la invención incluye tanto mezclas como los isómeros individuales separados.

60

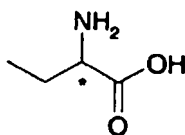
La invención se refiere, igualmente, a nuevos procedimientos para la fabricación de dicho compuesto de la fórmula general (6), tal como ha sido definido anteriormente.

65

De acuerdo con un primer procedimiento, denominado “vía del Cierre Tardío del Anillo o vía LRC”, dicho compuesto de la fórmula general (6) de la invención, tal como ha sido definido anteriormente, puede fabricarse por un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

ES 2 314 090 T3

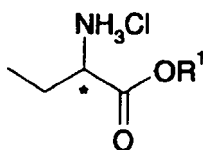
(a) reacción de un compuesto de la fórmula (9)



(9)

con un alcohol de la fórmula R^1OH , en la que R^1 se define como se ha hecho anteriormente,

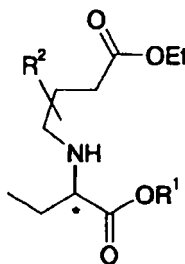
(b) reacción del correspondiente compuesto de la fórmula (10) obtenido de esta forma



(10)

con un 4-bromobutirato de etilo, sustituido con R^2 , en donde R^2 se define como se ha hecho anteriormente,

(c) ciclación del correspondiente compuesto de la fórmula (11) obtenido de esta forma



(11)

con un catalizador, y

(d) aislamiento del compuesto resultante.

45 En este procedimiento, el compuesto de la fórmula (9) es un compuesto enantioméricamente puro o enriquecido enantioméricamente, en donde el centro quiral (de cualquier configuración) se señala por medio de un asterisco (*). Por compuesto enriquecido enantioméricamente se indica un compuesto que contiene más de 50%, preferiblemente más de 55% y, de forma especialmente preferida, más de 60% de uno de los enantiómeros. Por compuesto enantioméricamente puro, se designa un compuesto que contiene al menos 90%, preferiblemente al menos 95% y, de forma especialmente preferida, al menos 98% de uno de los enantiómeros.

La primera etapa (etapa a) de este primer procedimiento se lleva a cabo, preferiblemente, en presencia de un alcohol (por ejemplo, metanol o etanol), y cloruro de tionilo. La segunda etapa (etapa b) es la mono-N-alkilación del aminoéster de la fórmula (10) con un 4-bromobutirato de etilo sustituido en R^2 (4-EBB) y, preferiblemente, se lleva a cabo en presencia de un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol). El alcohol es, preferiblemente, isopropanol. El uso de isopropanol dio como resultado una cantidad mayor de éster monoalkilado (11) y una pequeña cantidad de producto dialkylado, que se puede separar por cromatografía de columna. De manera alternativa, el producto monoalkilado se puede precipitar en su forma de sal hidrocioruro mediante HCl gaseoso. A continuación, el hidrocioruro del producto monoalkilado (sólido) se neutraliza con carbonato sódico acuoso y se extrae con un disolvente orgánico. La segunda etapa se lleva a cabo, preferiblemente, en presencia de una base, de forma especialmente preferida, carbonato sódico. El catalizador usado en la tercera etapa (etapa c) en el primer procedimiento es, preferiblemente, 2-piridinol. Esta reacción es no-racemizante y proporciona isómeros (S) enantioméricamente enriquecidos o puros de compuestos de la fórmula (8), en el caso que se utilice el enantiómero (S) del compuesto (9) como material de partida.

65 Según un procedimiento alternativo, dicho compuesto de la fórmula general (6) de la invención, según se ha definido anteriormente, se puede fabricar por un procedimiento que comprende la etapa de ciclación del compuesto de la fórmula (11), en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente. Este procedimiento se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente Esquema 4:

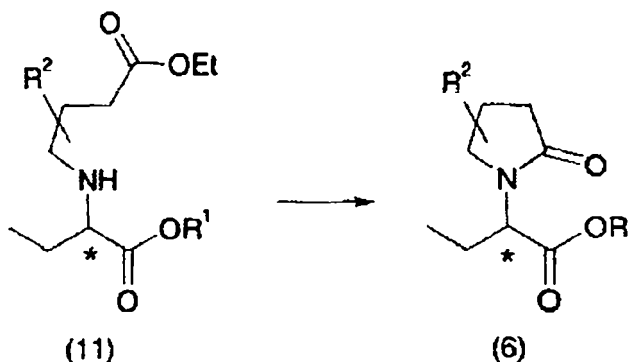
ES 2 314 090 T3

Esquema 4

5

10

15

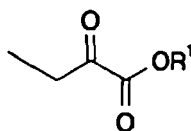


20

Según un segundo procedimiento, dichos compuestos de la fórmula (6) de la invención, tal como se han definido anteriormente, pueden ser fabricados también por un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

- (a) reacción de un derivado del ácido α -cetocarboxílico de la fórmula (12)

25

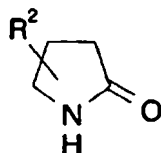


(12)

30

en la que R^1 es como se ha definido anteriormente, con una pirrolidinona de la fórmula (13)

35



(13)

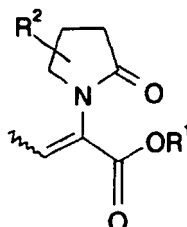
40

en la que R^2 es como se ha definido anteriormente,

45

- (b) reacción del correspondiente compuesto de la fórmula (14) obtenido de esta forma

50



(14)

55

60

con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación asimétrica, y

- (c) aislamiento del compuesto resultante.

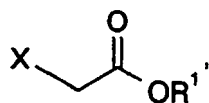
65

Este procedimiento tiene como ventaja importante ser mucho más rápido y sencillo, y comprender menos etapas que la primera vía "LRC" analizada anteriormente. Todos los detalles de este procedimiento se describen en la solicitud PCT/EP01/01956, en la que la descripción se refiere a compuestos de una fórmula más general. Dicha solicitud se incorpora, adicionalmente, como referencia a este documento.

ES 2 314 090 T3

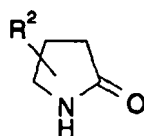
Según un tercer procedimiento, dichos compuestos de la fórmula general (6) de la invención, como se han definido anteriormente, se pueden fabricar también por un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

- (a) reacción de un compuesto de la fórmula (15)



(15)

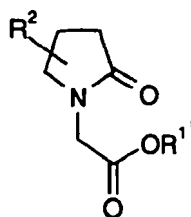
en la que $R^{1'}$ es alquilo-(C_1 - C_6) y X es Cl, Br, I, sulfonato o sulfato de alquilo; con una pirrolidona de la fórmula general (13).



(13)

en la que R^2 es como se ha señalado anteriormente;

- (b) reacción del correspondiente compuesto de la fórmula (16), obtenido de esta forma



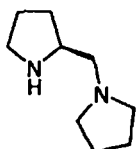
(16)

con etilo-X, en donde X es Cl, Br, I, sulfonato o sulfato de alquilo, y un catalizador o aditivo de alquilación asimétrica;

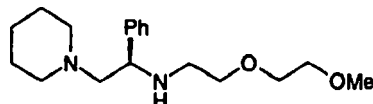
- (c) opcionalmente, cuando $R^{1'}$ es diferente de R^1 , reacción del compuesto obtenido de la etapa (b) con un alcohol de la fórmula $R^1\text{OH}$, y
 (d) aislamiento del compuesto de la fórmula (6) resultante.

De acuerdo con este tercer procedimiento, $R^{1'}$ es, preferiblemente, alquilo-(C_3 - C_4), especialmente terc-butilo.

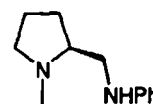
De acuerdo con este tercer procedimiento, el catalizador o aditivo de alquilación asimétrica es, preferiblemente, una amina quirál, seleccionada, de forma especialmente preferida, de (S)-1-(2-pirrolidinil-metil)-pirrolidina (17), (R)-2-metoxi-etoxietil-1-fenil-2-piperidinoetilamina (18) y (S)-1-metil-2-anilinoetil pirrolidina (19).



(17)



(18)



(19)

La etapa (b) de este tercer procedimiento se lleva a cabo, preferiblemente, en presencia de una base (tal como una base mineral, orgánica u organo-metálica). La base es, preferiblemente, butil-litio.

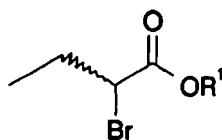
La etapa (c) de este procedimiento está catalizada, preferiblemente, con un ácido o una base.

ES 2 314 090 T3

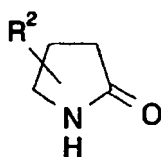
Este procedimiento tiene la ventaja de que comprende sólo pocas etapas de reacción. Otra ventaja adicional es que se puede efectuar usando materias primas económicas y fácilmente disponibles.

Según un cuarto procedimiento, el compuesto de la fórmula general (6), como ha sido definido anteriormente, se puede preparar por un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

(a) reacción de un compuesto de la fórmula general (20)



(20)

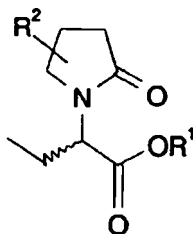


(13)

en la que R¹ es como se ha definido anteriormente, con una pirrolidona de la fórmula general (13)

en la que R² es como se ha definido anteriormente;

(b) separación del correspondiente compuesto de la fórmula general (21) obtenido de esta forma



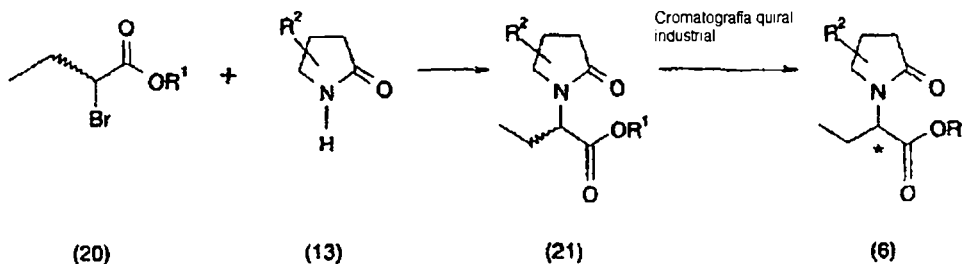
(21)

en donde R¹ y R² son como se han definido anteriormente;

(c) aislamiento del compuesto de la fórmula general (6) resultante.

De acuerdo con este cuarto procedimiento, el compuesto de la fórmula general (6), tal como ha sido definido anteriormente, se puede aislar por separación cromatográfica quiral industrial (semicontinua, MCC (Cromatografía de Columna Múltiple) o SMB (lecho móvil simulado)) de un compuesto de la fórmula general (21), según el siguiente Esquema 7.

Esquema 7

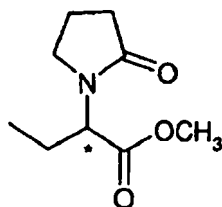


ES 2 314 090 T3

Según otra realización preferida del procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula (22'), se usa un compuesto de la fórmula general (6'), en la que $R^{2'}$ es hidrógeno.

De acuerdo con una realización más preferida del procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula (22'), se usa un compuesto de la fórmula general (6'), en la que $R^{1'}$ es metilo y $R^{2'}$ es hidrógeno, según la fórmula siguiente:

10

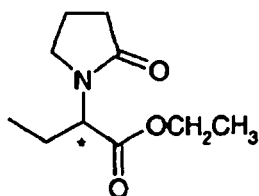


15

El compuesto anterior se denomina PBM (2-(2-oxo-pirrolidin-1-il) butirato de metilo).

Según todavía otra realización del procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula (22'), se usa un compuesto de la fórmula general (6'), en la que $R^{1'}$ es etilo y $R^{2'}$ es hidrógeno, según la fórmula siguiente:

25

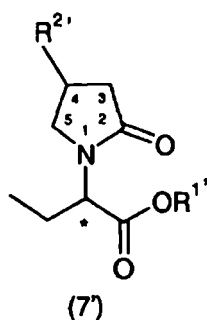


30

El compuesto anterior se denomina PBE (2-(2-oxo-pirrolidin-1-il) butirato de etilo).

De acuerdo con todavía otra realización del procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula (22'), se usa un compuesto de la fórmula general (6'), en la que el sustituyente $R^{2'}$ se encuentra presente en la posición 4 en la estructura de anillo, tal como se indica en la fórmula general (7') siguiente, en la que $R^{1'}$ y $R^{2'}$ son como se han indicado anteriormente.

40

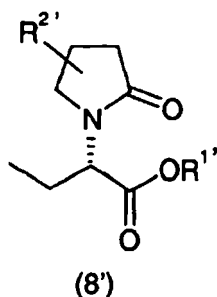


45

50

Según otra realización preferida del procedimiento según la invención, el compuesto de la fórmula (6') es el isómero S, tal como se muestra en la siguiente fórmula (8'), en la que $R^{1'}$ y $R^{2'}$ son como se han definido anteriormente.

55



60

65

ES 2 314 090 T3

5 El uso de un isómero S de la fórmula (8') en el procedimiento según la invención permite obtener compuestos de la fórmula (22') que son isómeros S. Los compuestos de la fórmula (6'), en los que R^{2'} es diferente de hidrógeno, poseen un segundo centro estereogénico, formado por el átomo de carbono del anillo de pirrolidina al que está unido el sustituyente R^{2'}. En este caso, este centro estereogénico puede estar en una forma S o R, o se pueden usar mezclas de ambas formas.

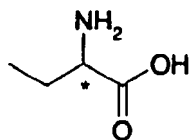
10 De acuerdo con una realización más preferida del procedimiento para la fabricación del compuesto de la fórmula (22'), se usa un compuesto de la fórmula general (6'), (7') u (8'), en las que R^{2'} se selecciona del grupo de hidrógeno, propilo, 2,2-difluorvinilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, 2,2-difluoropropilo, ciclopropilmetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

15 El proceso de amonólisis según la invención permite altas tasas de conversión. El proceso de amonólisis según la invención ofrece también la ventaja de que la cantidad de racemización e hidrólisis es muy baja, incluso despreciable. La simple cristalización de los productos brutos de esta amonólisis en un disolvente orgánico puede dar compuestos puros tales como Levetiracetam puro.

20 El compuesto de la fórmula (6') utilizado como material de partida en el procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula (22'), se puede elaborar por cualquier procedimiento adecuado para ello.

25 Según una primera variante, el compuesto de la fórmula (6') se fabrica por un primer procedimiento nuevo que comprende las etapas siguientes:

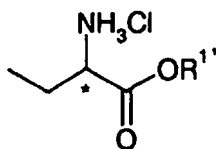
- (a) reacción de un compuesto de la fórmula (9)



(9)

30 con un alcohol de la fórmula R^{1'} OH, en la que R^{1'} se define como se ha hecho anteriormente,

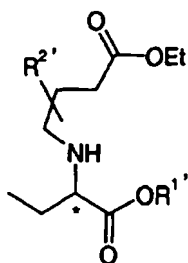
- 35 (b) reacción del correspondiente compuesto de la fórmula (10') obtenido de esta forma



(10')

40 con un 4-bromobutirato de etilo sustituido con R^{2'}, en donde R^{2'} es como se ha definido anteriormente,

- 45 (c) ciclación del correspondiente compuesto de la fórmula (11') obtenido de esta forma



(11')

50 en presencia de un catalizador, y

- 55 (d) aislamiento del compuesto resultante.

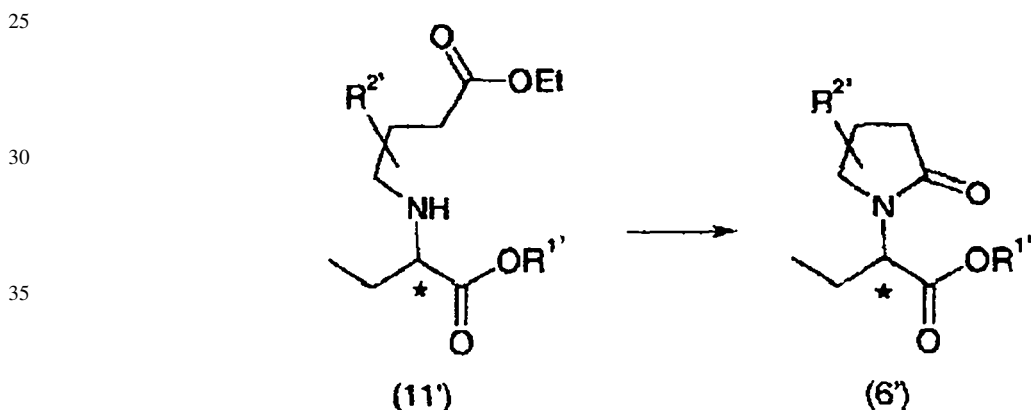
60 En este procedimiento, el compuesto de la fórmula (9) es un compuesto enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro, en el que el centro quiral (de cualquier configuración) se señala con un asterisco (*).

Este primer procedimiento nuevo, como tal, para la fabricación de un compuesto de la fórmula (6'), es un aspecto adicional de la presente invención.

La primera etapa (etapa a) de este procedimiento se lleva a cabo, preferiblemente, en presencia de un alcohol (por ejemplo, metanol o etanol) y cloruro de tionilo. La segunda etapa (etapa b) de este procedimiento es una mono-N-alquilación del aminoéster de la fórmula (10') con un 4-bromobutirato de etilo (4-EBB) sustituido con R^{2'} y se lleva a cabo, preferiblemente, en presencia de un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol). El alcohol es, preferiblemente, isopropanol. El uso de isopropanol presenta la ventaja adicional de que no se produjo una transesterificación. Adicionalmente, el uso de isopropanol dio como resultado una cantidad mayor del éster monoalquilado (11') y sólo una pequeña cantidad de un producto dialquilado, que se puede separar por cromatografía de columna. De manera alternativa, el producto monoalquilado se puede precipitar en su forma de sal hidrocloreuro mediante HCl gaseoso. A continuación, el hidrocloreuro del producto monoalquilado (sólido) se neutraliza con carbonato sódico acuoso y se extrae con un disolvente orgánico. La segunda etapa se lleva a cabo, preferiblemente, en presencia de una base, preferiblemente, 2-piridinol. Esta reacción es no-racemizante y proporciona compuestos (S) enantioméricamente puros de la fórmula (8') en caso de usar el enantiómero (S) del compuesto (9) como material de partida.

Según un procedimiento alternativo, dicho compuesto de la fórmula general (6') de la invención, tal como se ha definido anteriormente, se puede fabricar por un procedimiento que comprende la etapa de ciclación del compuesto de la fórmula (11'), en la que R^{1'} y R^{2'} son como se han definido anteriormente. Este procedimiento se lleva a cabo según el siguiente Esquema 4':

Esquema 4'



Según una segunda variante, el compuesto de la fórmula (6') se fabrica por un segundo procedimiento que comprende las etapas siguientes:

45 (a) reacción de un derivado del ácido α -cetocarboxílico de la fórmula (12')



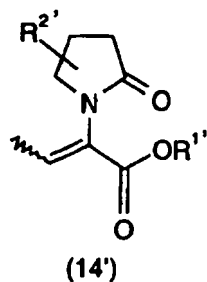
55 en la que R^{1'} es como se ha definido anteriormente, con una pirrolidinona de la fórmula (13')



en la que R^{2'} es como se ha definido anteriormente,

ES 2 314 090 T3

(b) reacción del correspondiente compuesto de la fórmula (14') obtenido de esta forma



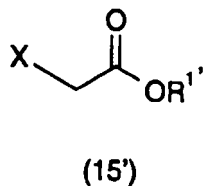
15 en donde R^{1'} y R^{2'} son como se han definido anteriormente, con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación asimétrica;

(c) aislamiento del compuesto resultante.

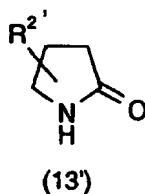
20 Este segundo procedimiento tiene la gran ventaja de ser mucho más sencillo y rápido, al comprender menos etapas que la primera vía "LRC" descrita anteriormente. Todos los detalles de este procedimiento se describen en la solicitud PCT/EP01/01956, en la que se explica para compuestos de una fórmula más general. Dicha solicitud se incorpora como referencia, adicionalmente, a este documento.

25 De acuerdo con una tercera variante, los compuestos de la fórmula general (6'), según se han definido anteriormente, se fabrican por medio de un tercer procedimiento que comprende las etapas siguientes:

(a) reacción de un compuesto de la fórmula (15')

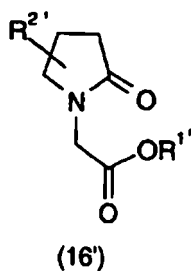


35 en la que R^{1'} es como se ha señalado anteriormente, y X es Cl, Br, I, sulfonato o sulfato de alquilo; con una pirrolidona de la fórmula general (13')



45 en la que R^{2'} es como se ha señalado anteriormente;

(b) reacción del correspondiente compuesto de la fórmula (16') obtenido de esta forma



60 con etilo-X, en donde X es Cl, Br, I, sulfonato o sulfato de alquilo, en presencia de un catalizador o aditivo de alquilación asimétrica;

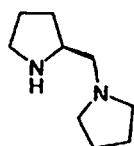
ES 2 314 090 T3

(c) aislamiento del compuesto de la fórmula (6') resultante.

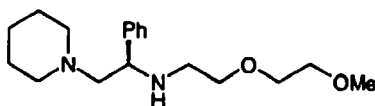
De acuerdo con esta tercera variante, R^{1'} es preferiblemente alquilo-(C₃-C₄), en especial terc-butilo.

Este tercer procedimiento nuevo como tal, para la fabricación de un compuesto de la fórmula (6'), es un aspecto adicional de la presente invención.

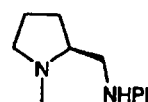
De acuerdo con este tercer procedimiento, el catalizador o aditivo de alquilación asimétrica es, preferiblemente, una amina quiral, seleccionada, de forma especialmente preferida, de (S)-1-(2-pirrolidinil-metil)-pirrolidina (17), (R)-2-metoxietoxietil-1-fenil-2-piperidinoetilamina (18) y (S)-1-metil-2-anilinoetil pirrolidina (19).



(17)



(18)



(19)

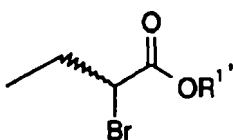
La etapa (b) de este procedimiento se lleva a cabo, preferiblemente, en presencia de una base (tales como bases minerales, orgánicas u organo-metálicas). De forma especialmente preferida, esta base es butil-litio.

Especialmente cuando R^{1'} no es metilo o etilo, este tercer procedimiento puede comprender una etapa de reacción adicional, en la que el compuesto obtenido de la etapa (b) se hace reaccionar con un alcohol de la fórmula R¹OH, en la que R¹ es metilo o etilo, preferiblemente en presencia de un ácido, de modo que se forma un compuesto de la fórmula (6') en la que R^{1'} es metilo o etilo.

Este tercer procedimiento tiene la ventaja de comprender pocas etapas de reacción. Otra ventaja adicional es que se puede llevar a cabo usando materias primas económicas y fácilmente disponibles.

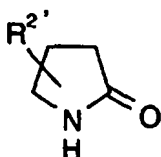
Según una cuarta variante, el compuesto de la fórmula general (6'), como se ha definido anteriormente, se prepara mediante un cuarto procedimiento nuevo que comprende las etapas siguientes:

(a) reacción de un compuesto de la fórmula general (20')



(20')

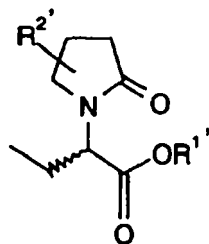
en la que R^{1'} es como se ha señalado anteriormente, con una pirrolidona de la fórmula general (13')



(13')

en la que R^{2'} es como se ha definido anteriormente;

- (b) separación del correspondiente compuesto de la fórmula general (21') obtenido de esta forma, en donde R^{1'} y R^{2'} son como se han definido anteriormente; y



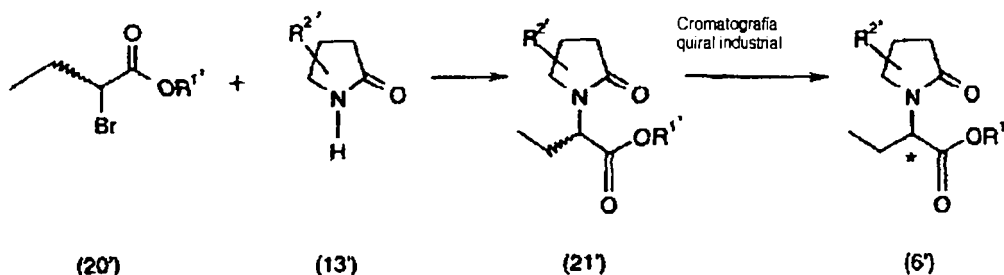
(21')

- (c) aislamiento del compuesto de la fórmula general (6') resultante.

Este cuarto procedimiento nuevo como tal, para la fabricación de un compuesto de la fórmula (6'), es un aspecto adicional de la presente invención.

De acuerdo con este cuarto procedimiento, el compuesto de la fórmula general (6'), tal como ha sido definido anteriormente, se aísla, preferiblemente, por separación cromatográfica quiral industrial (semicontinua, MCC (Cromatografía de Columna Múltiple) o SMB (lecho móvil simulado)) de un compuesto de la fórmula general (21'), según el siguiente Esquema 7':

Esquema 7'



Según este cuarto procedimiento, (S)-PBE y (S)-PBM se pueden separar usando HPLC quiral, por medio de fases estacionarias quirales disponibles en el comercio. De manera más particular, estas separaciones se pueden efectuar usando columnas cromatográficas comercializadas por la Compañía DAICEL o SHISEIDO. El procedimiento cromatográfico se puede llevar a cabo usando el proceso semicontinuo o MCC. Se puede separar cada enantiómero usando una fase estacionaria quiral para dar (S)-PBM y (S)-PBE enantioméricamente puros.

Se demostró que las columnas DAICEL preferidas, tales como las columnas comercializadas bajo las marcas CHIRALPAK AD, CHIRALPAK AS y CHIRALPAK OD, son eficaces para este propósito cuando se utilizaron fases móviles tales como mezclas de alcanos con alcoholes o, incluso, un alcohol puro o mezclas de alcoholes. El alcano o mezcla de alcanos a los que se hace especial referencia son: hexano, isohexano o heptano. El alcohol o mezcla de alcoholes a los que se hace especial referencia son: propanol, isopropanol, etanol o metanol. Entre los alcanos, hay preferencia por el uso de heptano y, entre los alcoholes, por etanol y metanol. Se prefieren las mezclas siguientes: 50% a 95% para el alcano y 50% a 5% para el o los alcoholes, o 100% de alcohol.

Se demostró que las columnas SHISEIDO preferidas, tales como las columnas comercializadas bajo la marca CERAMOSPHER CHIRAL RU-2 o CERAMOSPHER CHIRAL RU-1 son eficaces para la separación cuando se usan alcoholes como fase móvil. Los alcoholes a los que hace referencia son: propanol, isopropanol, etanol o metanol. Entre los alcoholes, se prefiere el uso de etanol y metanol.

La extrapolación de las separaciones semicontinuas a pequeña escala de este tipo a la escala industrial se puede llevar a cabo sin problemas en modo tanto semicontinuo como continuo.

En las Tablas I y III siguientes se indican las condiciones óptimas, según se ha determinado por HPLC quiral, para la separación tanto de PBE como de PBM. Igualmente, en las Tablas II y IV se señala la productividad estimada para PBE y PBM usando el procedimiento MCC.

ES 2 314 090 T3

TABLA I

Ejemplos de separación por HPLC quiral: PBM					
Proveedor de Fase	Fase	Disolventes	k'1	Alfa	Resolución
Daicel	Chiralpak® AD	Etanol 50 % / i-Hexano 50 %	0,499	1,19 9	1,06
Daicel	Chiralpak® AD	Etanol 2%/ Metanol 8%/ Hexano 90%	2,432	1,45	2,1
Daicel	Chiralpak® AD	Acetonitrilo 100 %	0,549	1,3	0,79
Daicel	Chiralpak® AD	Etanol 10 % / Heptano 90 %	3,901	1,24	1,19
Daicel	Chiralpak® AD	Etanol 5%/ Metanol 5%/ Heptano 90 %	3,646	1,41	1,92
Daicel	Chiralpak® AS	i-Propanol 10 % / i-Hexano 90 %	9,408	1,28	2,6
Daicel	Chiralpak® AS	Etanol 10 % / i-Hexano 90 %	3,035	1,17	1,65
Daicel	Chiralpak® AS	i-Propanol 10 % / i-Hexano 90 %	2,987	1,14	1,34
Daicel	Chiralpak® OD-H	Etanol 5 % / i-Hexano 95 %	2,49	1,23	2,97
Daicel	Chiralpak® OD-H	i-Propanol 5 % / i-Hexano 95 %	1,94	1,22	2,58
Shiseido	Ceramospher Chiral RU-1	Metanol 100 %	4,69	1,28	1,56
Shiseido	Ceramospher Chiral RU-2	Metanol 100 %	3,747	1,29	1,5
Shiseido	Ceramospher Chiral RU-2	Etanol 100 %	4,853	1,32	1,19

ES 2 314 090 T3

TABLA II

Productividad estimada con el uso del procedimiento MCC: PBM			
Proveedor de Fase	Fase	Disolventes	Productividad (kg/kg/día)
Daicel	Chiralpak® AD	Etanol 2%/ Metanol 8%/ i-Hexano 90 %	0,17

La productividad indicada en la tabla anterior se expresa como kg de PBM racémico empleado por kg de fase estacionaria quiral por día.

TABLA III

Ejemplos de separación por HPLC quiral: PBE					
Proveedor de Fase	Fase	Disolventes	k'1	Alfa	Resolución
Daicel	Chiralpak® AD	Etanol 50 % / i-Hexano 50 %	0,449	1,3	1,15
Daicel	Chiralpak® AD	Etanol 2%/ Metanol 8%/ i-Hexano 90 %	1,955	1,9	3,32
Daicel	Chiralpak® AD	Acetonitrilo 100 %	0,554	1,8	2,05
Daicel	Chiralpak® AD	Etanol 10 % / Heptano 90 %	3,076	1,5	4,4
Daicel	Chiralpak® AD	Etanol 5%/ Metanol 5%/ Heptano 90 %	2,971	1,7	2,93
Daicel	Chiralpak® AD	Metanol 5 % / Bencina 95 %	3,227	1,7	2,99
Daicel	Chiralpak® AD	i-Propanol 10 % / i-Hexano 90 %	5,029	2,16	7,39
Daicel	Chiralpak® AD	Etanol 10 % / i-Hexano 90 %	1,764	1,9	5,97
Daicel	Chiralpak® AD	i-Propanol 10 % / i-Hexano 90 %	1,733	1,86	5,46
Daicel	Chiralpak® AD	Etanol 5 % / i-Hexano 95 %	1,878	1,13	1,66
Daicel	Chiralpak® AD	i-Propanol 5 % / i-Hexano 95 %	1,44	1,14	1,56
Shiseido	Ceramospher Chiral RU-1	Metanol 100 %	5,047	1,89	3,57
Shiseido	Ceramospher	Metanol 100 %	3,869	1,84	3,21

Ejemplos de separación por HPLC quiral: PBE					
Proveedor de Fase	Fase	Disolventes	k'1	Alfa	Resolución
	Chiral RU-2				
Shiseido	Ceramospher Chiral RU-2	Etanol 100 %	3,97	2,01	1,94

TABLA IV

Productividad estimada con el uso del procedimiento MCC:PBE			
Proveedor de Fase	Fase	Disolventes	Productividad (kg/kg/día)
Daicel	Chiralpak® AD	Etanol 10 % / Heptano 90 %	0,84

La productividad señalada en la tabla anterior se expresa como kg de PBE racémico empleado por kg de fase estacionaria quiral por día.

En la implementación de los procedimientos según la invención, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y, si es necesario, pueden ser purificados adicionalmente según metodologías conocidas habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, destilación y cromatografía, o cualquier combinación de las mismas.

Es posible obtener formas estereoisoméricamente puras de dichos compuestos de la invención (y de dichos intermedios) mediante la aplicación de procedimientos conocidos por el experto en química. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución en contracorriente, cromatografía líquida y métodos relacionados. Se pueden obtener enantiómeros a partir de mezclas racémicas convirtiendo, en primer lugar, dichas mezclas racémicas con agentes de resolución apropiados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros; a continuación, se separan dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida y métodos relacionados; y convirtiendo, por último, dichas sales o compuestos diastereoisómeros en los correspondientes enantiómeros.

De manera alternativa, se pueden obtener formas estereoquímicamente isómeras puras usando reacciones enantioselectivas, según procedimientos conocidos por expertos en la técnica.

Otra manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de la fórmula (6) o (6') e intermedios comprende la cromatografía líquida, en especial, cromatografía líquida con el uso de una fase estacionaria quiral.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere también a cualquier compuesto obtenido por un procedimiento según la invención, tal como se ha definido anteriormente. En particular, la invención comprende Levitracetam obtenido por dichos procedimientos. De manera más particular, la presente invención se refiere también a nuevos compuestos obtenibles por los procedimientos según la invención, tales como los compuestos de la fórmula (22'), en la que R^{2'} es 2-fluoro-2-metilpropilo o ciclopropilmetilo. Más específicamente, la presente invención se refiere también a los diastereoisómeros (4S) y (4R) de (2S)-2-[4-(2-fluoro-2-metilpropil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida y de (2S)-2-[4-ciclopropilmetil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida, y a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y a su uso farmacéutico.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y, por lo tanto, no deben ser considerados como limitantes de su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Etapa 1

Síntesis de hidrocloreuro de (S)-aminobutirato de metilo

10



15

20

Se suspendieron 5,0 g de ácido (S)-amino-butírico (23) en 50 ml de metanol y se agitó a 0-5°C. Se agregaron, gota a gota, 6,35 g de cloruro de tionilo durante un período de 45 min para formar una solución transparente. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, se concentró la reacción a sequedad bajo presión reducida, y se solidificó el residuo casi incoloro para dar el producto requerido, que se secó en un horno a 50°C al vacío (7,6 g; 102% de rendimiento en bruto). La misma reacción se llevó a cabo a mayor escala a partir de 200 g del aminoácido, y dio 296 g (rendimiento de 99,5%) de producto (24).

25

El análisis ofreció los siguientes resultados:

RMN ¹H (DMSO-d₆): d 0,94 (3H, t) 1,88 (2H, q) 3,75 (3H, s) 3,9 (1H, m) 8,8 (3H, m).

p.f.: 107°C-110°C

30

IR: 2876 cm⁻¹, 1742 cm⁻¹.

TLC: SiO₂, 20% MeOH/80% EtOAc/1% NH₄OH, UV & IR.

(TLC es la abreviatura de cromatografía de capa fina).

35

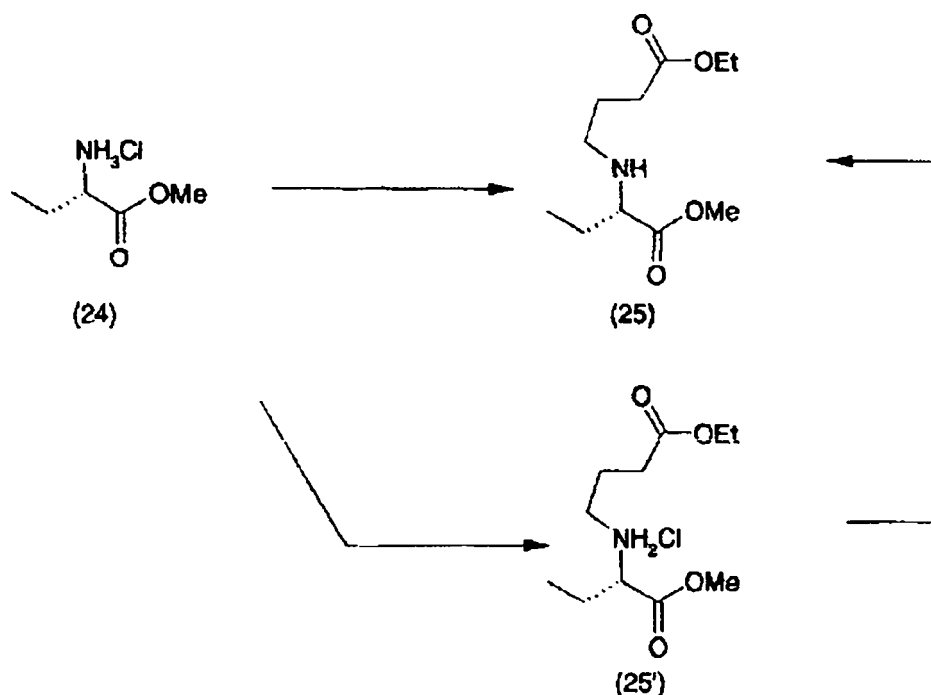
Etapa 2

Síntesis de (S)-aminobutirato-N(4-etilbutirato) de metilo

40

Esquema 10

45



55

60

65

ES 2 314 090 T3

Se disolvieron 2,0 g de la sal hidrocloreto de (S)-aminobutirato (24) en 20 ml de 2-propanol, y se agitó a temperatura ambiente, seguido de la adición de 2,8 g de carbonato sódico, y la reacción se calentó entonces a reflujo. Al alcanzar la temperatura de reflujo, se agregaron, gota a gota, 2,8 g de 4-BBE (4-bromobutirato de etilo) durante un período de 10 min, manteniéndose el reflujo y la agitación durante 24 horas. Se dejó enfriar el medio de reacción a temperatura ambiente, las sales se filtraron y enjuagaron con 50 ml de 2-propanol. Después de esta alquilación, se puede aislar y purificar el producto (25) por cromatografía o a través de la sal hidrocloreto (25'), tal como se muestra en el Esquema 10 anterior y se describe en los Métodos A y B siguientes.

(Método A): Se concentró el filtrado bajo presión reducida para dar 3,0 g de un líquido de color amarillo pálido. Este líquido se purificó por cromatografía a través de 125 g de sílice, y se eluyó con una mezcla 50/50 de hexano/acetato de etilo para dar los 2,45 g requeridos (rendimiento de 81%) de éster monoalquilado (25)

(Método B): Es posible evitar la cromatografía si se genera la correspondiente sal hidrocloreto, se precipita y se filtra a partir de una mezcla de isopropanol y DIPE (éter di-isopropílico). El tratamiento de esta sal (25') con carbonato sódico en agua, y la extracción con acetato de etilo y su concentración da la base libre pura (25) (el éster monoalquilado requerido) en forma de líquido.

El análisis ofreció los siguientes resultados:

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,9 (3H, t) 1,2 (2H, t) 1,4 (1H, s) 1,5-1,7 (4H, m) 2,3-2,7 (4H, m) 3,15 (1H, t) 3,7 (3H, s) 4,1 (2H, q).

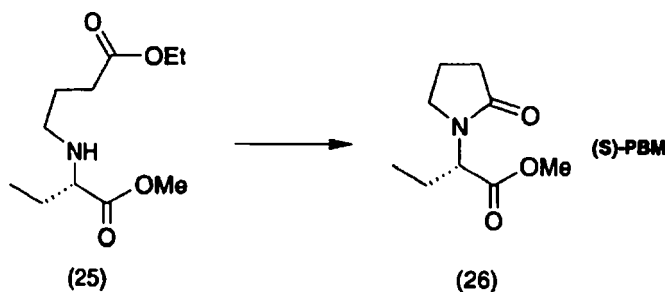
La identidad del producto se confirma por GC-MS, TLC.

IR: 2938 cm⁻¹. 1730 cm⁻¹.

TLC: SiO₂, 50% Hexano/50% EtOAc, UV & IR.

Etapa 3

Síntesis de (S)-pirrolidino-butirato de metilo (26) [(S)-PBM]

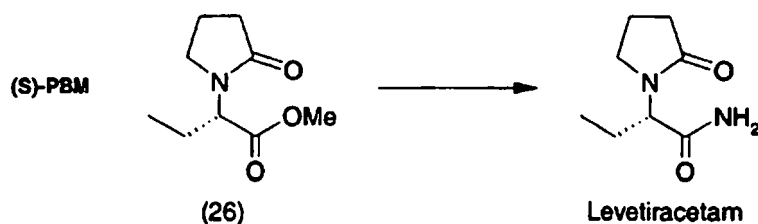


Se agitó magnéticamente 1,0 g del compuesto (25) y 2-piridinol (0,02 g; 5% en moles) en 5 ml de tolueno a reflujo, durante 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el análisis de TLC mostró una conversión casi completa. A continuación, se evaporó la mezcla de reacción bajo presión reducida para dejar (S)-PBM (26) bruto en forma de líquido de color pardo pálido (1,0 g).

La identidad del producto se confirmó por GC-MS, TLC, HPLC (quiral y aquiral), usando referencias externas.

Etapa 4

Amonólisis de (S)-PBM para dar Levetiracetam



Se condensaron 11,3 g de amoníaco en 13,2 ml de agua a aproximadamente 0°C y la temperatura se mantuvo a 0-5°C. A continuación, se agregaron 20 g de (S)-PBM (26), gota a gota durante un período de 10 min, y la mezcla

ES 2 314 090 T3

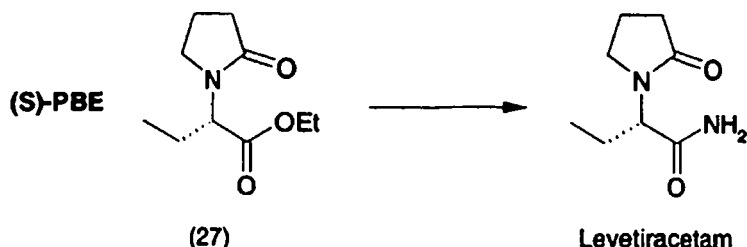
de reacción se mantuvo a 5°C y se agitó durante un período mínimo de 8 horas (la TLC indicó el momento en que la reacción se completó). A continuación, se evaporó a sequedad la mezcla de reacción al vacío, y se secó mediante tolueno (2x50 ml) para dar un mínimo de 17 g (92%) de (S)-pirrolidinobutiramida bruta (Levetiracetam bruto) en forma de sólido de color blanquecino a beis.

5

El análisis ofreció los resultados siguientes (HPLC quiral y aquiral): El grado de racemización fue de 0,0%. El grado de hidrólisis se estableció en 2,5% según las mediciones.

Ejemplo 2

10



20

Se condensaron 17,3 g de amoníaco en 22 ml de agua a 0°C y la temperatura se mantuvo a 0-5°C. Seguidamente, se agregaron, gota a gota, 20 g de (S)-PBE, obtenido a través de la separación SMB de la correspondiente mezcla racémica durante un período de 2 min, y se mantuvo la mezcla de reacción a 5°C y se agitó durante 96 horas (reacción finalizada según la TLC). A continuación, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío y se secó por medio de tolueno (2x100 ml), para dar un mínimo de 14,8 g (87%) de (S)-pirrolidinobutiramida en forma de sólido de color pardo anaranjado. El análisis ofreció los resultados siguientes (HPLC quiral y aquiral): El grado de racemización fue de 1,6% con 6,6% de hidrólisis.

25

Ejemplo 3

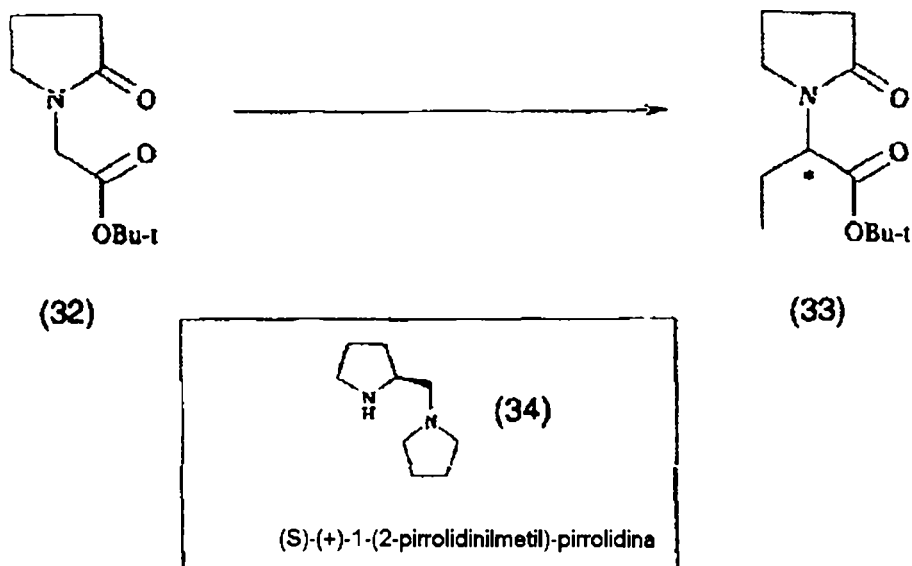
30

Se condensaron 10,3 g de amoníaco en 13,2 ml de agua a 0°C y la temperatura del sistema se mantuvo a 0-5°C. A continuación, se agregaron, gota a gota, 20 g de (S)-PBE obtenido a través de hidrogenación asimétrica, durante un período de 10 min, manteniendo la mezcla de reacción a 5°C. Seguidamente, el sistema se agitó durante 96 horas, en donde la TLC indicó el final de la reacción. Entonces, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío, y se secó mediante tolueno (2x50 ml) para dar un mínimo de 15,7 g (92%) de (S)-pirrolidinobutiramida bruta en forma de sólido de color pardo anaranjado. Los análisis ofrecieron los resultados siguientes (HPLC quiral y aquiral): El grado de racemización fue de 0,2% con 3,4% de hidrólisis.

35

Ejemplo 4

40



50

55

60

Un frasco de reacción se cargó con la amina quiral (34) (1,07 equivalentes (eq.); y tolueno anhidro (15 vol), con agitación bajo atmósfera inerte. La solución se enfrió por debajo de -70°C y se agregó, gota a gota, BuLi (2,5 M en hexano, 1,04 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a esta temperatura, y después a -10° hasta 0°C durante 10 min. Se agregó lentamente una solución de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)-acetato de terc-butilo (32) (600 mg, 1 eq., 1% en peso) en tolueno (5 vol), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -70°C. La mezcla de reacción se agitó a -40 hasta -50°C durante 30 min. Se agregó, entonces, yoduro de etilo 2,5 eq., 1 vol y la mezcla de reacción se

65

ES 2 314 090 T3

agitó a -50 hasta -40°C durante 3 horas. Después de conservarla en el refrigerador a aproximadamente -40°C durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con tampón a pH 7 (KH₂PO₄/KOH. 1 M, 33 vol) y diclorometano (33 vol). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 16 vol) y, a continuación, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar el material bruto. La purificación de este producto bruto por medio de cromatografía instantánea (SiO₂, 40% en peso) con el eluyente hexano/EtOAc dio el producto (33) alquilado deseado con un rendimiento de 78%.

RMN ¹H CDCl₃: δ 0,85 t (3H), 1,4 s (9H), 1,5-1,7 m (1H), 1,9-2,0 m (3H), 2,45 m (2H), 3,25 m (1H), 3,5 m (1H), 4,5 dd (1H).

Análisis de HPLC: Se pesó 2-(2-oxopirrolidin-1-il)-butanoato de terc-butilo (25 mg) exactamente en un matraz volumétrico de 25 ml. Se agregó fase móvil (99:1 hexano/isopropanol, 20 ml.), y la muestra se disolvió por ultrasonidos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajustó la concentración con fase móvil, para dar una concentración de trabajo de 1 mg/ml. El análisis se llevó a cabo usando una columna comercializada con la marca CHIRACEL OD (4,6 x 250 mm, DAICEL), caudal de 1 ml/min, detección UV a 250 nm y volumen de inyección de 20 µl a temperatura ambiente. Los tiempos de retención relativa de los dos enantiómeros fueron 17,9 y 22,3 minutos bajo condiciones de TLC: SiO₂ en EtOAc; visualización con KMnO₄.

Ejemplo 5

1. La evaluación del tipo de disolvente debe ser especialmente adecuada para la amonólisis de (S)-PBE

Se investigó la amonólisis de (S)-PBE en presencia de agua, tolueno, metanol y acetato de etilo. Se demostró que la amonólisis de (S)-PBE sólo puede llevarse a cabo con éxito en presencia de agua. Cuando se utiliza metanol, la reacción es muy lenta, y cuando se usan los otros disolventes mencionados anteriormente, el grado de reacción es mínimo.

2. Evaluación de la temperatura de reacción óptima para la amonólisis de (S)-PBE en la formación de Levetiracetam

La amonólisis de (S)-PBE se llevó a cabo a temperatura ambiente o a 40°C, utilizando (S)-PBE (1 equivalente) en presencia de agua (6, 5 volúmenes) y diversas concentraciones de NH₃ (15, 10, 7, 5, y 2 equivalentes). Las reacciones se efectuaron a temperatura ambiente y a 40°C, seguidas de TLC durante al menos 24 horas. Al final de la reacción, se determinaron los grados de racemización e hidrólisis por HPLC.

Se demostró que:

- se obtuvo una buena conversión, en especial con el uso de al menos 4 equivalentes de NH₃ (por eq. de (S)-PBE);
- el grado de racemización no fue mayor que 8% a 40°C y disminuyó con la temperatura de reacción. A temperaturas entre 0 y 25°C, el grado de racemización fue menor que 3%;
- la cantidad de hidrólisis fue baja, en especial con relaciones molares más altas de NH₃ con respecto a (S)-PBE.

3. Evaluación de diferentes concentraciones de NH₃ para la amonólisis de (S)-PBE

Se llevaron a cabo seis experimentos en un reactor de 100 ml, variando la concentración de NH₃ y la temperatura de reacción. Se mezcló (S)-PBE (1 equivalente) con 10 equivalentes de NH₃ a partir de una solución comercial de NH₃ (28% en peso) o de una solución más concentrada (± 50% en peso). Las temperaturas usadas fueron de 5, 10 ó 20°C. A la reacción le siguió una TLC hasta la desaparición completa de (S)-PBE, y se determinaron los grados de hidrólisis y racemización por HPLC.

Se demostró que:

- una solución más concentrada de NH₃ no influyó de manera sustancial sobre el grado de racemización,
- el grado de racemización fue siempre menor que 3% a todas las temperaturas de reacción ensayadas,
- el grado de racemización aumenta de forma sólo muy moderada entre 5 y 20°C,
- el grado de hidrólisis fue bajo, en especial con el uso de una solución concentrada de NH₃ (± 50% en peso),
- el grado de racemización siempre es menor a una temperatura de reacción más baja. En resumen, se pueden extraer las conclusiones siguientes:
- La amonólisis se puede llevar a cabo fácilmente en presencia de agua (que contiene, preferiblemente, al menos 4 equivalentes de NH₃); esta reacción no requiere de ningún catalizador y se puede efectuar en menos de 24 horas,

ES 2 314 090 T3

- el grado de racemización es bajo (menos de 3% cuando la temperatura de reacción es menor que 20°C), y se encontró que la concentración de NH₃ tiene escasa influencia sobre la racemización,

- el grado de hidrólisis se puede reducir de forma todavía más sustancial, usando una solución más concentrada de NH₃ (± 50% en peso) a una temperatura de reacción baja (la reacción tarda menos de 48 horas).

Ejemplo 6

Se hizo reaccionar (S)-PBE bajo las condiciones especificadas en la Tabla VI. Los resultados se resumen en la Tabla VI siguiente.

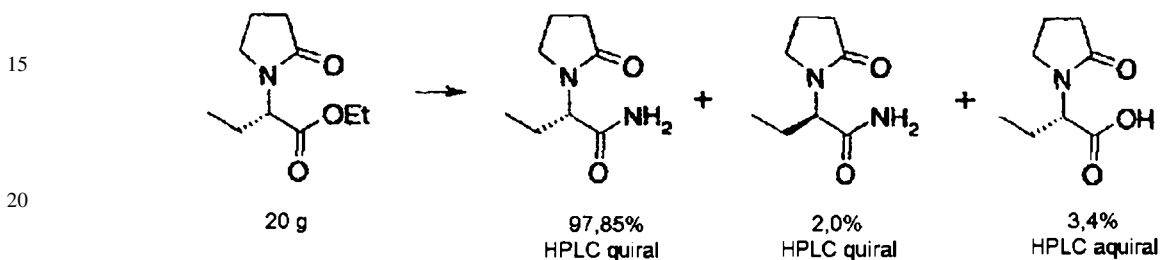


TABLA VI

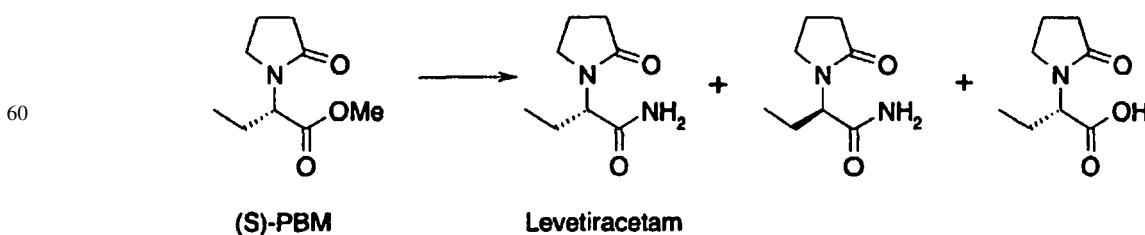
Exp. nº	Condiciones de reacción					Área de análisis por HPLC %		
	(S)-PBE (g)	NH ₃ (eq.)	H ₂ O (Vol.)	Tiempo (horas)	T (°C)	ácido de área (%)	Levetiracetam de Amida (S) (% de área)	o Amida (R) (% de área)
6	20	6,2	0,66	96h00	5	3,44	97,85	2,00

El material de partida contuvo 1,6% del enantiómero (R) y 98,4% del enantiómero (S). La diferencia de la pureza enantiomera entre el material de partida y las amidas finales obtenidas fue de 0,4%. Este resultado se corresponde con el grado de racemización que acompaña a dicha amonólisis.

El producto obtenido del experimento descrito anteriormente recristalizó en 8 volúmenes de acetona y se filtró a 2°C para dar el producto final, (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida o Levetiracetam, con un rendimiento de 69,1%. El producto recristalizado contuvo 0,11% del producto de amida (R) y 0,08% de producto hidrolizado.

Ejemplo 7

Se hizo reaccionar (S)-PBM bajo las condiciones especificadas en la Tabla VIII. Los resultados se resumen en la Tabla VIII siguiente.



ES 2 314 090 T3

TABLA VIII

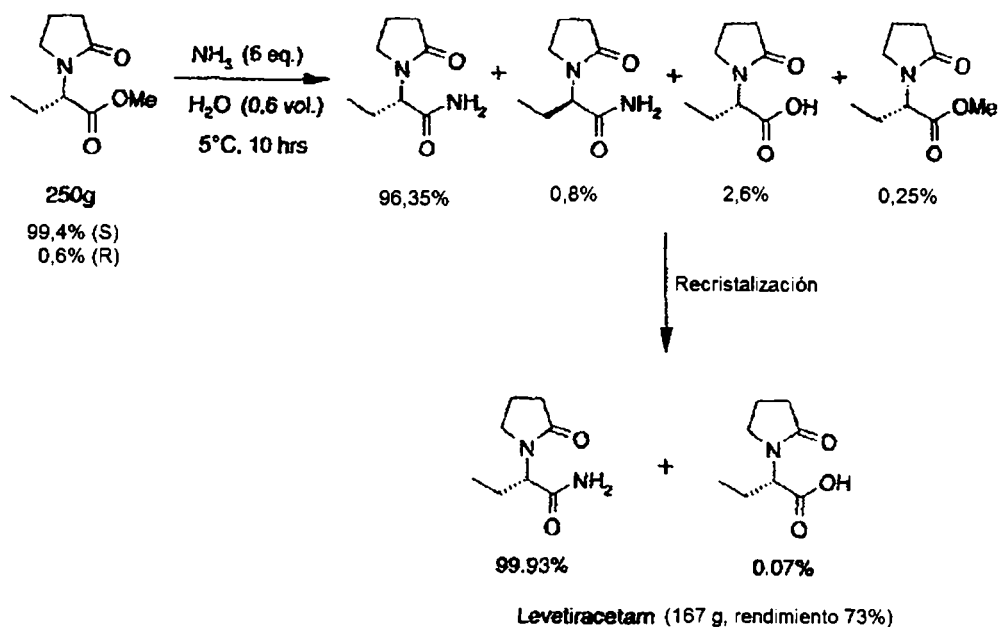
Exp. n°	Condiciones de reacción					Área de análisis por HPLC %		
	(S)-PBM (g)	NH ₃ (eq.)	H ₂ O (Vol.)	Tiempo (horas)	T (°C)	ácido de área (%)	Levetiracetam Amida (S) (% de área)	Opuesto Amida (R) (% de área)
22	22	6,0	0,66	16h40	5	3,68	96,31	2,53

El material de partida contuvo 96,3% del enantiómero (S) y 3,5% del enantiómero (R). La diferencia de pureza enantiomérica entre el producto final Levetiracetam y el material de partida (S)-PBM fue de aproximadamente 0,2%, lo que indica, de hecho, que la amonólisis se acompaña de una racemización despreciable en este caso.

El producto final obtenido del experimento anterior recrystalizó en ocho volúmenes de acetona y se filtró a 4°C. Levetiracetam se obtiene con un rendimiento de 73,3%. El producto recrystalizado contuvo 1,64% de la amida enantiomérica opuesta y 0,03% del producto hidrolizado. La recrystalización en presencia de acetona, de la forma descrita, permite la producción de Levetiracetam de calidad suficiente para fines comerciales.

Por último, se llevó a cabo la misma reacción a escala aumentada, de acuerdo con el Esquema 18 siguiente. Tal como se ha observado previamente, la racemización fue despreciable (0,2%).

Esquema 18



En resumen, se ha demostrado que se puede obtener Levetiracetam a través de la amonólisis de (S)-PBE en NH₃ concentrado (al 50% en agua) y a 5°C. El aumento de escala de esta reacción se ha demostrado eficazmente en 0,6 volúmenes de agua en presencia de 6 equivalentes de NH₃. El grado de racemización varía entre 0,4 y 2,0%, y el de hidrólisis entre 3,5 y 6,6%, con un tiempo de reacción de aproximadamente 96 horas.

De manera alternativa, Levetiracetam se puede obtener, igualmente, a través de la amonólisis de (S)-PBM en 0,6 volúmenes de agua que contienen 6 equivalentes de NH₃ y a 5°C. El tiempo de reacción es mucho más breve y se puede efectuar en el plazo de 8 a 10 horas. El grado de racemización varía entre 0,0 y 0,2%, y el de hidrólisis se encuentra dentro de un intervalo de 1,8 a 3,6%.

ES 2 314 090 T3

Ejemplo 8

8.1 Preparación de (2S)-2-(2-oxo-(4S)-4-propil-1-pirrolidinil]butanoato de metilo

5 Un matraz de reacción se cargó con 2 g de (Z)-2-[2-oxo-(4S)-4-propil-1-pirrolidinil]-2-butenato de metilo, 20 ml de metanol anhidro y desgasificado, y 27 mg de (S,S)-Me-DUPHOS/Rh(BF₄). El matraz de reacción se purgó con hidrógeno, y se ajustó la presión de hidrógeno a 10 atm. Esta mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 20 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró. Se obtuvieron 1,96 g de (2S)-2-[2-oxo-(4S)-4-propil-1-pirrolidinil]butanoato de metilo.

10

8.2 Amonolisis

Se condensó amoniaco gaseoso en 2 ml de agua a 0-5°C, y la temperatura del sistema se mantuvo a 0-5°C. Seguidamente, se agregaron gota a gota 0,68 g de (2S)-2-[2-oxo-(4S)-4-propil-1-pirrolidinil]butanoato de metilo, obtenido de la forma descrita anteriormente, manteniendo la mezcla de reacción a 0-5°C. Seguidamente, el sistema se agitó durante 6 horas, en donde la TLC indicó el final de la reacción. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a 40°C al vacío, y se secó adicionalmente por destilación azeotrópica con tolueno para dar 150 mg de (2S)-2-[2-oxo-(4S)-4-propil-1-pirrolidinil]butanamida bruta.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

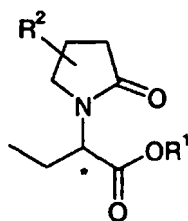
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (6)

5

10



15

(6)

en la que

R¹ es metilo o etilo; y

20

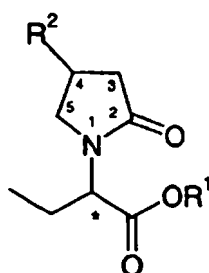
R² es alquilo-(C₂-C₄), alqueniilo-(C₂-C₄) o alquiniilo-(C₂-C₄), sustituido opcionalmente con uno o múltiples halógenos;

así como los estereoisómeros y mezclas de los mismos.

25

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el sustituyente R² está presente en la posición 4 de la estructura de anillo, según la fórmula general (7) siguiente.

30



35

40

(7)

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es metilo y R² es propilo o 2,2-difluorovinilo.

45

4. El compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es etilo y R² es propilo o 2,2-difluorovinilo.

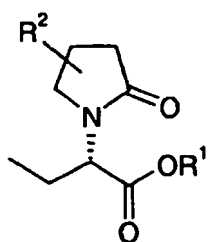
5. El compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es metilo y R² es un sustituyente seleccionado de 2-fluoro-2-metilpropilo, 2,2-difluoropropilo, ciclopropilmetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

50

6. El compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ es etilo y R² es un sustituyente seleccionado de 2-fluoro-2-metilpropilo, 2,2-difluoropropilo, ciclopropilmetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es un isómero S, de acuerdo con la fórmula (8) siguiente

55



60

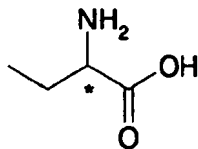
65

(8)

ES 2 314 090 T3

8. Un procedimiento para fabricar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho procedimiento comprende las etapas siguientes:

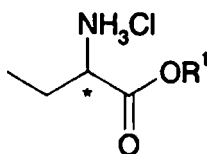
(a) reacción de un compuesto de la fórmula (9)



(9)

con un alcohol de la fórmula R^1OH , en la que R^1 es como se ha indicado en la reivindicación 1,

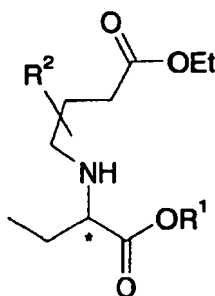
(b) reacción del correspondiente compuesto de la fórmula (10) obtenido de esta forma



(10)

con un 4-bromobutirato de etilo sustituido con R^2 , en donde R^2 es como se ha indicado en la reivindicación 1,

(c) ciclación del correspondiente compuesto de la fórmula (11) obtenido de esta forma



(11)

con un catalizador,

(d) aislamiento del compuesto resultante.

9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de cloruro de tionilo y un alcohol.

10. El procedimiento según la reivindicación 8 ó 9, en el que la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de una base y un alcohol.

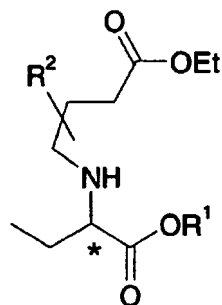
11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el catalizador usado en la etapa (c) es piridinol.

12. El procedimiento para fabricar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho procedimiento comprende una etapa de ciclación del compuesto de la fórmula (11)

5

10

15



(11)

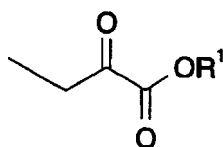
20 en la que R¹ y R² son como en la reivindicación 1.

13. Un procedimiento para fabricar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho procedimiento comprende las etapas siguientes:

25

- (a) reacción de un derivado del ácido α -cetocarboxílico de la fórmula (12)

30

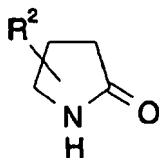


(12)

35

en la que R¹ es como se ha indicado en la reivindicación 1, con una pirrolidinona de la fórmula (13)

40



(13)

45

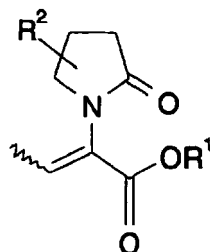
en la que R² es como se ha indicado en la reivindicación 1;

50

- (b) reacción del correspondiente compuesto de la fórmula (14) obtenido de esta forma

55

60



(14)

65

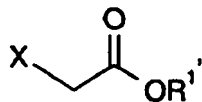
con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación asimétrica, y

- (c) aislamiento del compuesto resultante.

ES 2 314 090 T3

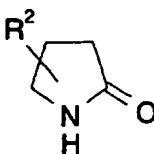
14. Un procedimiento para fabricar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho procedimiento comprende las etapas siguientes:

- (a) reacción de un compuesto de la fórmula (15)



(15)

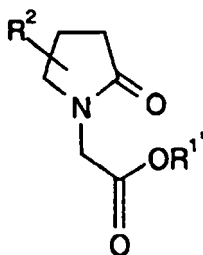
en la que $\text{R}^{1'}$ es alquilo-(C_1 - C_6) y X es Cl, Br, I, sulfonato o sulfato de alquilo; con una pirrolidona de la fórmula general (13)



(13)

en la que R^2 es como se ha indicado en la reivindicación 1;

- (b) reacción del correspondiente compuesto de la fórmula (16), obtenido de esta forma



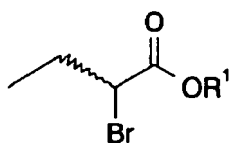
(16)

con etilo-X, en donde X es Cl, Br, I, sulfonato o sulfato de alquilo, en presencia de un catalizador o aditivo de alquilación asimétrica;

- (c) opcionalmente, cuando $\text{R}^{1'}$ es diferente de R^1 , reacción del compuesto obtenido en la etapa (b) con un alcohol de la fórmula R^1OH , y
 (d) aislamiento del compuesto de la fórmula (6) resultante.

15. Un procedimiento para fabricar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho procedimiento comprende las etapas siguientes:

- (a) reacción de un compuesto de la fórmula general (20)

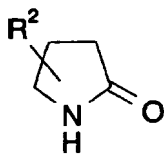


(20)

ES 2 314 090 T3

en la que R^1 es como se ha definido en la reivindicación 1, con una pirrolidona de la fórmula general (13)

5



10

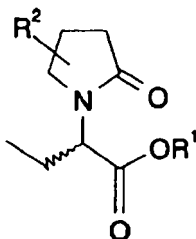
(13)

en la que R^2 es como se ha definido en la reivindicación 1;

15

(b) separación del correspondiente compuesto de la fórmula (21) obtenido de esta forma

20



25

(21)

en la que R^1 y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1.

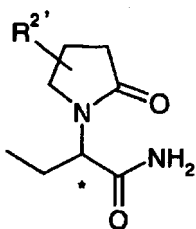
30

(c) aislamiento del compuesto de la fórmula (6) resultante.

35

16. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula (22'):

40



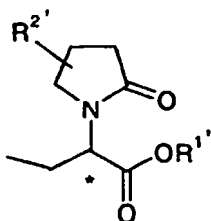
45

(22')

en la que $R^{2'}$ es hidrógeno, alquilo-(C_1-C_4), alqueno-(C_2-C_4) o alquino-(C_2-C_4), sustituido opcionalmente con uno o múltiples halógenos, en donde dicho procedimiento comprende la amonólisis del correspondiente compuesto de la fórmula (6')

50

55



60

(6')

en la que $R^{1'}$ es alquilo-(C_1-C_6) y $R^{2'}$ es hidrógeno, alquilo-(C_1-C_4), alqueno-(C_2-C_4) o alquino-(C_2-C_4), sustituido opcionalmente con uno o múltiples halógenos, en presencia de agua.

65

17. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que dicha amonólisis se lleva a cabo en una mezcla de agua y un alcohol.

ES 2 314 090 T3

18. El procedimiento según la reivindicación 16 ó 17, en el que dicha amonolisis se lleva a cabo en una solución de 30-80% (en peso) de NH_3 en agua.

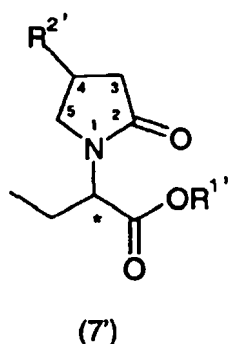
19. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el que dicha amonolisis se lleva a cabo a 0 hasta 25°C .

20. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en el que la relación molar de NH_3 al compuesto de la fórmula (6') es de al menos 4.

21. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, en el que se utiliza un compuesto de la fórmula (6'), en la que $\text{R}^{1'}$ es metilo y $\text{R}^{2'}$ es hidrógeno.

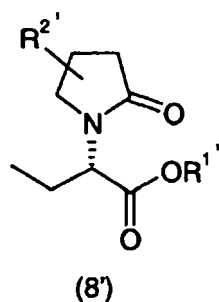
22. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, en el que se utiliza un compuesto de la fórmula (6'), en la que $\text{R}^{1'}$ es etilo y $\text{R}^{2'}$ es hidrógeno.

23. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, en el que se utiliza un compuesto de la fórmula (6'), en la que el sustituyente $\text{R}^{2'}$ está presente en posición 4 en la estructura de anillo, de acuerdo con la fórmula general (7) siguiente



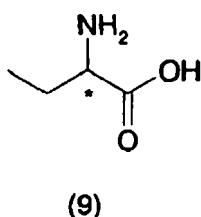
24. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20 ó 23, en el que se usa un compuesto de la fórmula (6') ó (7'), en la que $\text{R}^{2'}$ se selecciona del grupo de propilo, 2,2-difluorovinilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, 2,2-difluoropropilo, ciclopropilmetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

25. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 24, en el que el compuesto (6') es un isómero S, de acuerdo con la fórmula (8') siguiente



26. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25, en el que el compuesto (6') se obtiene por un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

(a) reacción de un compuesto de la fórmula (9)

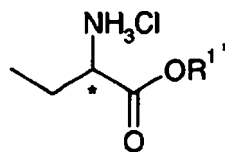


ES 2 314 090 T3

con un alcohol de la fórmula R^1OH , en la que R^1 es como se ha indicado en la reivindicación 16,

- (b) reacción del correspondiente compuesto de la fórmula (10') obtenido de esta forma

5



10

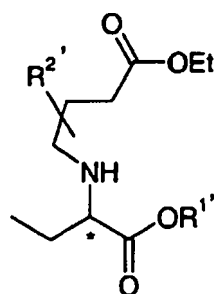
(10'')

con un 4-bromobutirato de etilo sustituido con $R^{2'}$, en donde $R^{2'}$ es como se ha indicado en la reivindicación 16,

15

- (c) ciclación del correspondiente compuesto de la fórmula (11') obtenido de esta forma

20



25

(11')

30

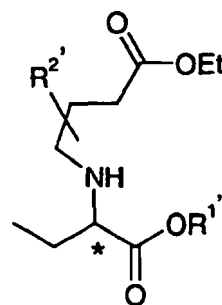
en presencia de un catalizador, y

35

- (d) aislamiento del compuesto resultante.

27. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25, en el que el compuesto (6') se obtiene por un procedimiento que comprende una etapa de ciclación de un compuesto de la fórmula (11')

40



45

(11')

50

en la que R^1 y R^2 son como se ha indicado en la reivindicación 16.

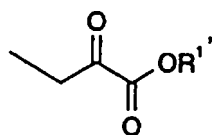
55

28. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25, en el que el compuesto (6') se obtiene por un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

60

- (a) reacción de un derivado del ácido α -cetocarboxílico de la fórmula (12')

65

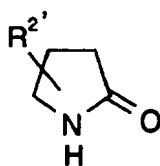


(12')

ES 2 314 090 T3

en la que $R^{1'}$ es como se ha indicado en la reivindicación 16, con una pirrolidinona de la fórmula (13')

5



10

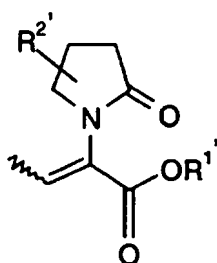
(13')

15

en la que $R^{2'}$ es como se ha indicado en la reivindicación 16,

(b) reacción del correspondiente compuesto de la fórmula (14') obtenido de esta forma

20



25

30

(14')

35

con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación asimétrica, y

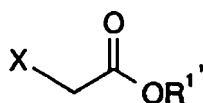
(c) aislamiento del compuesto resultante.

40

29. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25, en el que el compuesto (6') se obtiene por un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

(a) reacción de un compuesto de la fórmula (15')

45



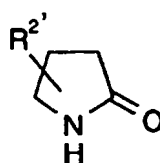
50

(15')

55

en la que $R^{1'}$ es como se ha indicado en la reivindicación 16, y X es Cl, Br, I, sulfonato o sulfato de alquilo: con una pirrolidinona de la fórmula (13')

60



65

(13')

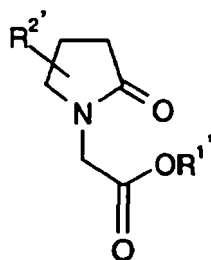
en la que $R^{2'}$ es como se ha indicado en la reivindicación 16,

ES 2 314 090 T3

(b) reacción del correspondiente compuesto de la fórmula (16') obtenido de esta forma

5

10



(16')

15

con etilo-X, en donde X es Cl, Br, I, sulfonato o sulfato de alquilo, en presencia de un catalizador o aditivo de alquilación asimétrica;

20

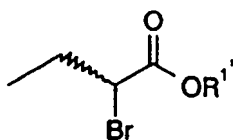
(c) aislamiento del compuesto resultante.

30. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25, en el que el compuesto (6') se obtiene por un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

25

(a) reacción de un compuesto de la fórmula general (20')

30

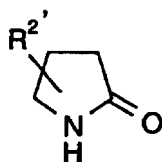


(20')

35

en la que R^{1'} es como se ha indicado en la reivindicación 16, con una pirrolidona de la fórmula general (13')

40



(13')

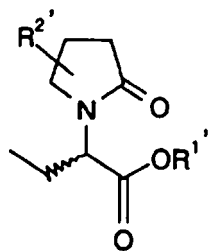
45

en la que R^{2'} es como se ha definido en la reivindicación 16;

50

(b) separación del correspondiente compuesto de la fórmula (21') obtenido de esta forma, y

55



(21')

60

65

(c) aislamiento del compuesto de la fórmula (6') resultante.