

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0615830-7 A2**

(22) Data de Depósito: 12/09/2006
(43) Data da Publicação: 18/12/2012
(RPI 2189)



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

(54) Título: COMPOSTO, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 2-OXO-PIRROLIDIN-1-ILA, PARA PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE MODO SUBSTANCIAL DIASTEREOISOMERICAMENTE PUROS, PARA A PREPARAÇÃO DE BRIVARACETAM E PARA A PREPARAÇÃO DE SELETRACETAM, E, USO DE 4-SUBSTITUÍDO-PIRROLIDIN-2-ONAS

(57) Resumo: COMPOSTOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 2-OXO-PIRROLIDIN-1-ILA, PARA PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE MODO SUBSTANCIAL DIATERFOISOMETRICAMENTE PUROS, PARA A PREPARAÇÃO DE BRIVARACETAM E APARA PREPARAÇÃO DE SELETRACETAM, E, USO DE 4-SUBSTITUÍDOS+PIRROLIDIN-2ONAS. A presente invenção diz respeito à 4-substituído-pirrolidin-2-onas opticamente enriquecidas ou de modo substancial opticamente puras da fórmula (III) e seus usos para a síntese de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila.

(30) Prioridade Unionista: 15/09/2005 EP 05020080.7, 24/10/2005 EP 05023133.1

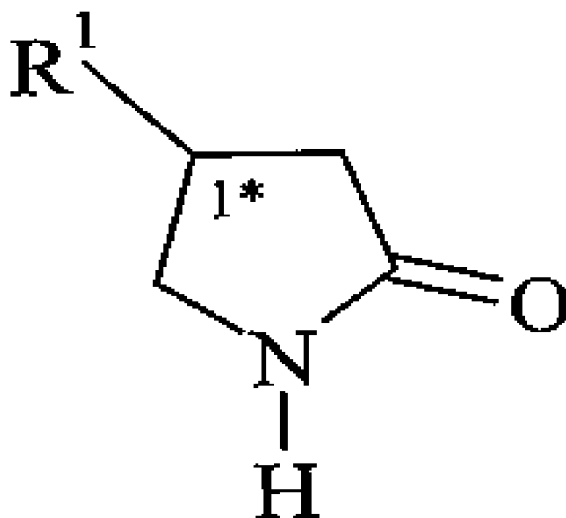
(73) Titular(es): UCB PHARMA, S.A.

(72) Inventor(es): ARNAUD SCHULE, CÉLAL ATES, FRANÇOISE LURQUIN, YANNICK QUESNEL

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006008852 de 12/09/2006

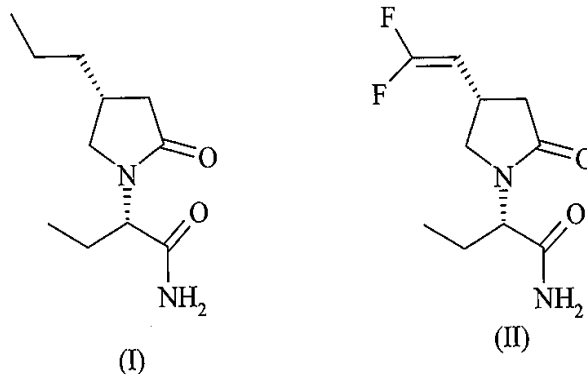
(87) Publicação Internacional: WO 2007/031263de 22/03/2007



“COMPOSTO, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
 2-OXO-PIRROLIDIN-1-ILA, PARA PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE
 MODO SUBSTANCIAL DIASTEREOISOMERICAMENTE PUROS, PARA
 A PREPARAÇÃO DE BRIVARACETAM E PARA A PREPARAÇÃO DE
 5 SELETRACETAM, E, USO DE 4-SUBSTITUÍDO-PIRROLIDIN-2-ONAS”

A presente invenção diz respeito às 4-substituído-pirrolidin-2-onas e seus usos para a fabricação de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila.

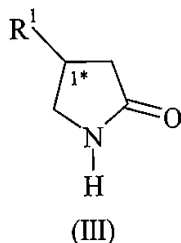
Os derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila, tais como (2S)-2-[(4R)-
 2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il]butanamida (I) e (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-
 10 difluorovinil)-2-oxopirrolidin-1-il]butanamida (II), conhecidos
 respectivamente sob os nomes não patenteados internacionais de brivaracetam
 (I) e seletracetam (II), assim como seus processos e usos como produtos
 farmacêuticos são descritos no pedido de patente internacional tendo o
 número de publicação WO 01/62726. Estes derivados são particularmente
 15 adequados para o tratamento de distúrbios neurológicos.



Os pedidos de patente internacionais publicados respectivamente sob os números WO 01/64637 e WO 03/014080 descrevem processos de fabricação de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila usando pirrolidina-2-onas.

20 Foi agora surpreendentemente verificado que 4-substituído-pirrolidin-2-onas opticamente enriquecidas ou 4-substituído-pirrolidin-2-onas opticamente puras podem ser usadas como materiais de partida para a síntese de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila.

Em um aspecto a presente invenção diz respeito às 4-substituído-pirrolidin-2-onas opticamente enriquecidas da fórmula (III),



em que R¹ é etila, n-propila, um alquila C₁₋₃ substituído pelo menos um halogênio ou um alquenila C₂₋₄.

5 O termo “alquila”, como aqui usado, é um grupo que representa radicais de hidrocarboneto, saturados, monovalentes tendo porções retas (não ramificadas), ramificadas ou cíclicas, ou combinações destes. O alquila preferido compreende de 1 a 3 carbonos. Opcionalmente, os grupos alquila podem ser substituídos por 1 a 5 substituintes independentemente
10 selecionados do grupo que consiste de grupo halogênio, hidróxi, alcóxi, éster, acila, ciano, acilóxi, ácido, amida ou amino. Os grupos alquila preferidos são metila, etila, n-propila, opcionalmente substituídos por pelo menos um átomo halogênio.

O termo “alquenila” como aqui usado representa radicais de
15 hidrocarboneto não substituídos ou substituídos ramificados, não ramificados ou cíclicos ou combinações destes tendo por pelo menos uma ligação dupla. Alquenila preferida compreende de 2 a 4 carbonos. As porções de “alquenila” podem ser opcionalmente substituídas por 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste de grupo halogênio,
20 hidróxi, alcóxi, éster, acila, ciano, acilóxi, ácido carboxílico, amida ou amino.

O alquenila preferido é substituído por pelo menos um halogênio. O alquenila mais preferido é substituído por pelo menos dois halogênios. O alquenila mais preferido é 2,2-difluorovinila.

O termo “halogênio”, como aqui usado, representa um átomo
25 de flúor, cloro, bromo, ou iodo. O halogênio preferido é flúor ou bromo.

O termo "hidróxi", como aqui usado, representa um grupo da fórmula -OH.

O termo "alcóxi", como aqui usado, representa um grupo da fórmula -OR^a em que R^a é alquila C₁₋₄ como definido acima

5 O termo "acila" como aqui usado, representa um grupo da fórmula R^bCO-, em que R^b representa um alquila C₁₋₄ como definido acima.

O termo "éster", como aqui usado, representa um grupo da fórmula -COOR^c em que R^c representa um alquila C₁₋₄ como definido acima.

10 O termo "ciano" como aqui usado representa um grupo da fórmula -CN.

O termo "acilóxi" como aqui usado representa um grupo da fórmula -O-COR^d, em que R^d é um alquila C₁₋₄ como definido acima ou um grupo arila.

15 O termo "arila" como aqui usado, representa um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático pela remoção de um hidrogênio, por exemplo um fenila.

O termo "ácido carboxílico" como aqui usado representa um grupo da fórmula -COOH.

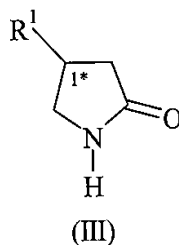
20 O termo "grupo amino", como aqui usado, representa um grupo da fórmula -NH₂, NHR^e ou NR^fR^e em que R^e e R^f são os grupos alquila como definido acima no relatório descritivo.

O termo "amida", como aqui usado, refere-se a um grupo da fórmula -NH₂-CO-, -NHR^g, ou -NR^gR^h-CO, em que R^g e R^h são os grupos alquila como definido acima no relatório descritivo.

25 Os compostos da fórmula (III) têm pelo menos um centro estereogênico em sua estrutura que é que é indicado por (1*). O centro estereogênico pode ser representado nas configurações R ou S, as ditas notações R e S sendo usadas de acordo com as regras descritas em Pure. Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

A expressão “ópticamente enriquecida” como aqui usado quando da referência a um composto particular significa que mais do que 50 %, preferivelmente mais do que 75 %, mais preferivelmente mais do que 85 %, o mais preferivelmente mais do que 94 % do composto tem o centro estereogênico que é indicado por (1*) em uma dada configuração (R) ou (S).

Em uma forma de realização preferida, a presente invenção diz respeito de 4-substituído-pirrolidin-2-onas de modo substancial ópticamente puras da fórmula (III),



em que R¹ é etila, n-propila, um alquila C₁₋₃ substituído pelo menos um halogênio ou um alquenila C₂₋₄.

A expressão “de modo substancial ópticamente pura” como aqui usado quando da referência a um composto particular significa que pelo menos 95 %, preferivelmente pelo menos 96 %, mais preferivelmente pelo menos 97 %, o mais preferivelmente pelo menos 98 %, ainda mais preferivelmente pelo menos 99 % do composto tem o centro estereogênico que é indicado por (1*) em uma dada configuração (R) ou (S).

4-substituído-pirrolidin-2-onas ópticamente enriquecidas ou de modo substancial ópticamente puras são particularmente úteis para a síntese de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila que podem ser usadas para o tratamento, ou usadas para a fabricação de um medicamento para o tratamento várias doenças.

Preferivelmente, R¹ é n-propila ou um alquenila C₂₋₄.

Mais preferivelmente, R¹ é n-propila ou um alquenila C₂₋₄, o dito alquenila C₂₋₄ sendo substituído por pelo menos um halogênio.

O mais preferivelmente, R¹ é n-propila ou um alquenila C₂, o

dito alquênila C₂ sendo substituído por pelo menos um halogênio.

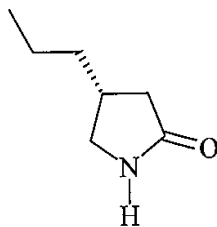
Em uma forma de realização particular, R¹ é n-propila ou um alquênila C₂, o dito alquênila C₂ sendo substituído por pelo menos dois halogênios.

5 Melhor R¹ é n-propila ou 2,2-difluorovinila.

Preferivelmente, quando R¹ é n-propila, pelo menos 95 %, preferivelmente pelo menos 96 %, mais preferivelmente pelo menos 97 %, o mais preferivelmente pelo menos 98 %, ainda mais preferivelmente pelo menos 99 % do composto da fórmula (III) tem o centro estereogênico que é
10 indicado por (1*) na configuração (R).

Preferivelmente, quando R¹ é 2,2-difluorovinila, pelo menos 95 %, preferivelmente pelo menos 96 %, mais preferivelmente pelo menos 97 %, o mais preferivelmente pelo menos 98 %, ainda mais preferivelmente pelo menos 99 % do composto da fórmula (III) tem o centro estereogênico que é
15 indicado por (1*) na configuração (S).

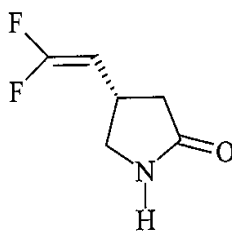
Em uma forma de realização particular, a presente invenção diz respeito ao composto (R)-4-propilpirrolidin-2-ona da fórmula (IIIa):



(IIIa)

Preferivelmente, o composto (IIIa) é de modo substancial opticamente puro.

20 Em uma outra forma de realização particular, a presente invenção diz respeito ao composto (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona da fórmula (IIIb).



(IIIb)

Preferivelmente, o composto (IIIa) é de modo substancial opticamente puro.

De 4-substituído-pirrolidin-2-onas de modo substancial opticamente puras (IIIa) e (IIIb) são particularmente úteis para a síntese respectivamente de brivaracetam (I) e seletracetam (II).

De 4-substituído-pirrolidin-2-onas de modo substancial opticamente puras da fórmula (III) podem ser obtidas pela separação quiral de 4-substituído-pirrolidin-2-onas racêmicas correspondentes. Preferivelmente, tal separação quiral é obtida em uma fase estacionária selecionada do grupo que consiste de CHIRALPAK[®] AD, CHIRALPAK[®] AD-H, CHIRALCEL[®] OD, CHIRALCEL[®] OD-H, CHIRALCEL[®] OJ, CHIRALCEL[®] OJ-H, CHIRALCEL[®] OG, CHIRALCEL[®] OG-H, CHIRALCEL[®] OB-H que são comercialmente disponíveis da Daicel Chemical Industries, Ltd. (Japão).

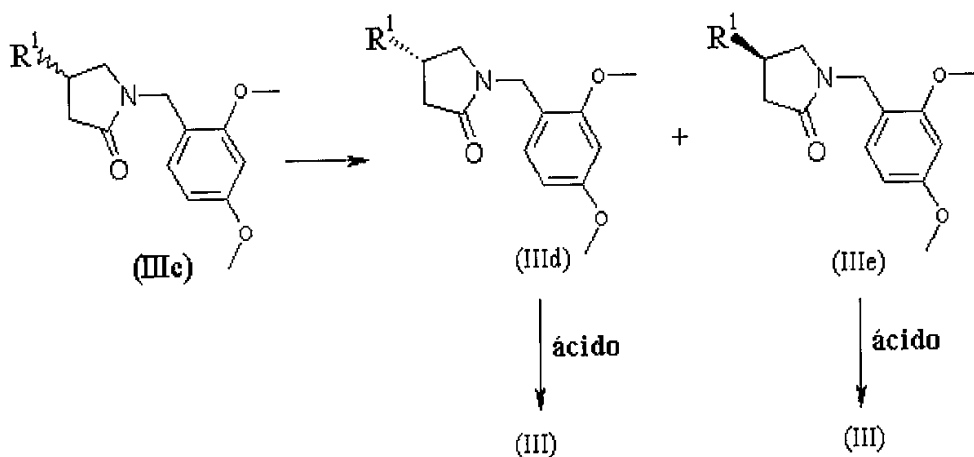
A separação de 4-substituído-pirrolidin-2-onas racêmicas pode ser obtida com uma variedade de solventes de eluição. Os exemplos de solventes de eluição são alcanos, álcoois e misturas destes. Usualmente, de acordo com a presente invenção, as misturas destes solventes são usadas em uma razão que depende do tipo de coluna que é usada e da 4-substituído-pirrolidin-2-ona a ser separada.

Preferivelmente, as misturas de alcanos/álcoois em uma razão de 90/10, 85/15 ou 50/50 são usadas dependendo da 4-substituído-pirrolidin-2-ona a ser separada. Mais preferivelmente, o alcano é selecionado de n-hexano, 2-metila-pentano, n-heptano, ou misturas destes e o álcool é selecionado de metanol, etanol, isopropanol, n-propanol ou misturas destes.

As misturas preferidas de álcoois são n-propanol/etanol em uma razão de 75/25 ou 50/50 e n-propanol/metanol em uma razão de 75/25 ou 50/50.

No geral, a escolha do solvente e da fase estacionária estará evidente pela pessoa habilitada na técnica dependendo do substrato a ser separado.

Alternativamente, a etapa de separação pode ocorrer nos derivados protegidos de 2-oxo-pirrolidin-1-ila, por exemplo nos derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila da fórmula geral (IIIc), para produzir derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila de modo substancial opticamente puros protegidos da fórmula geral (III d) e (III e) que são substancialmente desprotegidos para produzir as 4-substituído-pirrolidin-2-onas de modo substancial opticamente puras desejadas da fórmula (III).



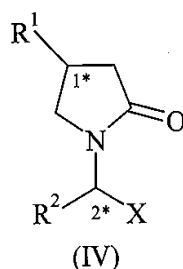
A separação de (III e) é no geral obtida usando uma mistura alcãno/álcool em uma razão de 50/50, preferivelmente uma mistura de hexano ou heptano com etanol, isopropanol ou n-propanol em uma razão de 50/50, o mais preferivelmente com uma mistura de heptano/isopropanol em uma razão de 50/50.

A desproteção pode ocorrer pela reação de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila da fórmula geral (III d) e (III e) com um ácido, preferivelmente ácido trifluoroacético, de acordo com os métodos convencionais conhecidos pela pessoa habilitada na técnica.

Uma variedade enorme de grupos de proteção podem ser usados, a escolha do qual estará evidente pela pessoa habilitada na técnica.

4-substituído-pirrolidin-2-onas racêmicas podem ser preparadas de acordo com os métodos convencionais conhecidos pela pessoa habilitada na técnica, por exemplo como descrito em Gouliaev A. H., Monster J. B., Vedso M., Senning A., Org. Prep. Proceed. Int. (1995), 27, 273-303 ou do pedido de patente internacional publicado sob o número WO 2005/054188.

Em um aspecto, a presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de 2-oxopirrolidin-1-ila derivados da fórmula (IV)



10

em que

R^1 é etila, n-propila, um alquila C_{1-3} substituído por pelo menos um halogênio ou um alquenila C_{2-4} ;

R^2 é alquila C_{1-4} ou alquenila C_{2-4} .

X é $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ ou $-\text{CN}$;

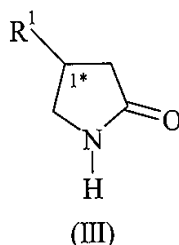
15

R^3 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

R^4 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ; e

R^5 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

que compreende reagir uma 4-substituído-pirrolidin-2-ona opticamente enriquecida da fórmula (III),

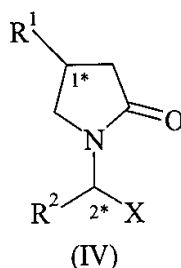


20

em que R^1 é etila, n-propila, um alquila C_{1-3} substituído por

pelo menos um halogênio ou um alquênila C₂₋₄.

Em uma forma de realização particular, a presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila da fórmula (IV)



5

em que

R¹ é etila, n-propila, um alquila C₁₋₃ substituído por pelo menos um halogênio ou um alquênila C₂₋₄;

R² é alquila C₁₋₄ ou alquênila C₂₋₄.

X é -CONR³R⁴, -COOR⁵ ou -CN;

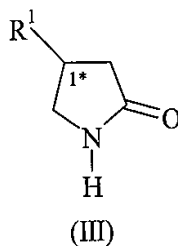
10

R³ é hidrogênio ou alquila C₁₋₄;

R⁴ é hidrogênio ou alquila C₁₋₄;

R⁵ é hidrogênio ou alquila C₁₋₄;

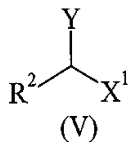
que compreende uma reação entre uma 4-substituído-pirrolidin-2-ona opticamente enriquecida da fórmula (III),



15

em que R¹ é etila, n-propila, um alquila C₁₋₃ substituído por pelo menos um halogênio ou um alquênila C₂₋₄,

com um composto da fórmula (V)



em que

R^2 é alquila C_{1-4} ou alquenila C_{2-4} .

X^1 é $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ ou $-\text{CN}$;

R^3 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

5 R^4 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

R^5 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ; e

Y é um grupo de partida selecionado de grupo halogênio, sulfonato ou $-\text{N}_2^+$.

10 Preferivelmente, o processo para a preparação de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila da fórmula (IV) de acordo com a presente invenção compreende reagir uma 4-substituído-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura da fórmula (III).

15 O termo “grupo de partida”, como aqui usado, tem o mesmo significado pela pessoa habilitada na técnica (Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure - Terceira Edição por Jerry March, John Wiley and Sons Ed.; 1985 página 179) e representa um grupo que é parte de e ligado a uma molécula do substrato; em uma reação onde a molécula do substrato sofre uma reação de deslocação (com por exemplo um nucleófilo), o grupo de partida é depois deslocado.

20 O termo “grupo sulfonato” como aqui usado representa um grupo da fórmula $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^i$ em que R^i é um alquila ou um arila como definido acima no relatório descritivo. Os grupos sulfonato preferidos são grupo metanossulfonato, para-toluenossulfonato ou trifluorometano-sulfonato.

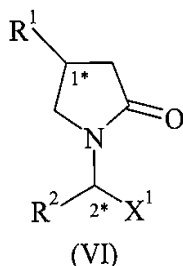
25 Os compostos da fórmula (V) em que Y é $-\text{N}_2^+$ podem ser gerados *in situ* a partir do grupo amino correspondente, pela reação com NaNO_2 na presença de um ácido de acordo com os métodos descritos, por exemplo, nas seguintes referências: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 234; J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 1096; J. Am. Chem. Soc. 1990, 112(17), 6388; Helv. Chem. Acta, 1963, 46, 927 ou de acordo com quaisquer métodos

convencionais conhecidos pela pessoa habilitada na técnica

A reação do composto (III) com composto (V) ocorre na presença de um base em um solvente. A base preferida é selecionada do grupo que consiste de hidreto de potássio, hidreto de sódio, metóxido de sódio, metóxido de potássio, isopropóxido de sódio, terc-butóxido de sódio e terc-butóxido de potássio.

O solvente preferido é selecionado do grupo que consiste de isopropanol, terc-butanol, dimetoxietano e tolueno.

A reação no geral ocorre em uma temperatura compreendida entre 0 e 25°C. A reação das 4-substituído-pirrolidin-2-onas opticamente enriquecidas ou de modo substancial opticamente puras da fórmula (III) com composto da fórmula (V) usualmente produz os compostos da fórmula (VI)



em que

R^1 é etila, n-propila, um alquila C_{1-3} substituído por pelo menos um halogênio ou um alquenila C_{2-4} ;

R^2 é alquila C_{1-4} ou alquenila C_{2-4} .

X^1 é $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ ou $-\text{CN}$;

R^3 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

R^4 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ; e

R^5 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} .

Nos compostos (III), (IV), (V) e (VI) de acordo com a presente invenção, preferivelmente R^1 é n-propila ou um alquenila C_{2-4} . Mais preferivelmente, R^1 é n-propila ou um alquenila C_{2-4} , o dito alquenila C_{2-4} sendo substituído por pelo menos um halogênio. O mais preferivelmente, R^1 é

n-propila ou um alquenila C₂, o dito alquenila C₂ sendo substituído por pelo menos um halogênio. Particularmente, R¹ é n-propila ou um alquenila C₂, o dito alquenila C₂ sendo substituído por pelo menos dois halogênios. Melhor R¹ é n-propila ou difluorovinila.

5 Preferivelmente, R² é um alquila C₁₋₄. Mais preferivelmente, R² é etila.

Preferivelmente, X é -CONR³R⁴

Preferivelmente, R³ é hidrogênio.

Preferivelmente, R⁴ é hidrogênio.

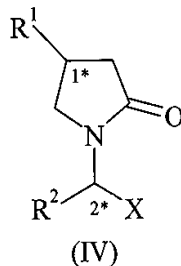
10 Preferivelmente, X¹ é COOR⁵.

Preferivelmente, R⁵ é alquila C₁₋₄. Mais preferivelmente R⁵ é metila.

15 Preferivelmente, de acordo com a presente invenção, Y é halogênio ou um grupo sulfonato. Mais preferivelmente, de acordo com a presente invenção, Y é halogênio. O mais preferivelmente, de acordo com a presente invenção, Y é bromo.

20 Usar 4-substituído-pirrolidin-2-onas opticamente enriquecidas ou de modo substancial opticamente puras apresenta as vantagens de reduzir a proporção de estereoisômeros não desejados de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila (IV) e (VI) gerados no curso de reação, aumentando deste modo a produtividade do processo global.

Vantajosamente, o processo da preparação de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila da fórmula (IV) de acordo com a presente invenção

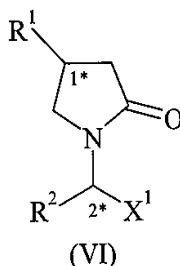


em que

X é $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, e R^3 e R^4 são hidrogênio

compreende ainda a amonólise dos compostos da fórmula

(VI),



em que

5 X^1 é $-\text{COOR}^5$ e R^5 é alquila C_{1-4} .

Preferivelmente, R^5 é metila.

A amonólise pode ser realizada de acordo com as condições descritas no pedido de patente internacional N^o WO 03/014080 ou de acordo com qualquer outro método convencional conhecido pela pessoa habilitada na técnica.

10 Os compostos da fórmula (IV) e os compostos da fórmula (VI) têm pelo menos dois centros estereogênicos em sua estrutura que são indicados por (1*) e (2*). Os centros estereogênicos podem ser representado nas configurações R ou S, as ditas notações R e S sendo usadas de acordo com as regras descritas em Pure. Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

Os compostos da fórmula (IV) e os compostos da fórmula (VI) podem ser independentemente uma mistura de diastereoisômeros.

Preferivelmente, os compostos da fórmula (IV) e os compostos da fórmula (VI) são independentemente uma mistura de epímeros.

20 O termo "epímeros" como aqui usado, quando da referência a diastereoisômeros, é definido como dois diastereoisômeros tendo apenas um centro estereogênico em uma configuração diferente uma da outra.

O mais preferivelmente os compostos da fórmula (IV) e os compostos da fórmula (VI) são independentemente uma mistura de epímeros

com respeito a centro estereogênico (2*).

A dita mistura pode compreender os epímeros em uma razão igual a 1. Vantajosamente, a dita mistura compreende epímeros em uma razão diferente de 1.

5 O epímero preferido dos compostos da fórmula (IV) e o epímero preferido dos compostos da fórmula (VI) são epímeros tendo centro estereogênico (2*) em configuração (S).

10 Em uma forma de realização particular, os compostos da fórmula (IV) e os compostos da fórmula (VI) de acordo com a presente invenção são diastereoisomericamente enriquecidos.

15 A expressão “diastereoisomericamente enriquecidos” como aqui usado quando da referência a um composto particular significa que pelo menos 95 %, preferivelmente pelo menos 96 %, mais preferivelmente pelo menos 97 %, o mais preferivelmente pelo menos 98 %, ainda mais preferivelmente pelo menos 99 % do composto tem o centro estereogênico indicados por (1*) em uma dada configuração (R) ou (S) e que mais do que 50 %, preferivelmente mais do que 75 %, mais preferivelmente mais do que 85 %, o mais preferivelmente mais do que 94 % do composto tem o centro estereogênico indicados por (2*) em uma dada configuração (R) ou (S).

20 Mais preferivelmente, os compostos da fórmula (IV) e os compostos da fórmula (VI) de acordo com a presente invenção são de modo substancial diastereoisomericamente puros.

25 A expressão “de modo substancial diastereoisomericamente puros” como aqui usado quando da referência a um composto particular significa que pelo menos 95 %, preferivelmente pelo menos 96 %, mais preferivelmente pelo menos 97 %, o mais preferivelmente pelo menos 98 %, ainda mais preferivelmente pelo menos 99 % do composto tem o centro estereogênico indicados por (1*) em uma dada configuração (R) ou (S) e que pelo menos 95 %, preferivelmente pelo menos 96 %, mais preferivelmente

pelo menos 97 %, o mais preferivelmente pelo menos 98 %, ainda mais preferivelmente pelo menos 99 % do composto tem o centro estereogênico indicados por (2*) em uma dada configuração (R) ou (S).

5 A amonólise pode ser realizada em uma mistura de diastereoisômeros dos compostos da fórmula (VI), em uma mistura de epímeros dos compostos da fórmula (VI), em compostos diastereoisomericamente enriquecidos da fórmula (VI) ou em compostos diastereoisomericamente puros da fórmula (VI).

10 Usualmente, a amonólise de compostos diastereoisomericamente enriquecidos da fórmula (VI) produz compostos diastereoisomericamente enriquecidos da fórmula (IV).

Usualmente, a amonólise de compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (VI) produz compostos diastereoisomericamente puros da fórmula (IV).

15 Preferivelmente, a amonólise é obtida na mistura de epímeros dos compostos da fórmula (VI).

No geral, a configuração do centro estereogênico (1*) e a configuração do centro estereogênico (2*) dos compostos da fórmula (IV) são as mesmas como respectivamente centro estereogênico (1*) e centro
20 estereogênico (2*) dos compostos da fórmula (VI).

Os compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (IV) e compostos diastereoisomericamente puros da fórmula (VI) podem ser obtidos respectivamente pela separação de misturas de diastereoisômeros dos compostos da fórmula (IV) ou dos compostos da
25 fórmula (VI), ou alternativamente pela separação da mistura de epímeros dos compostos da fórmula (IV) ou dos compostos da fórmula (VI) respectivamente por qualquer técnica convencional conhecida pela pessoa habilitada na técnica.

Preferivelmente, a dita separação é obtida pela cromatografia,

usando uma fase estacionária aquiral ou quiral de acordo com os métodos convencionais conhecidos pela pessoa habilitada na técnica.

Os compostos diastereoisomericamente enriquecidos da fórmula (IV) e compostos diastereoisomericamente enriquecidos da fórmula (VI) podem ser convertidos respectivamente aos compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (IV) e os compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (VI) de acordo com técnicas convencionais conhecidas pela pessoa habilitada na técnica. Isto pode ser obtido por exemplo pela separação ou recristalização de acordo com os métodos convencionais conhecidos pela pessoa habilitada na técnica.

Preferivelmente, os compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (IV) e os compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (VI) são obtidos pela separação respectivamente dos compostos diastereoisomericamente enriquecidos da fórmula (IV) e compostos diastereoisomericamente enriquecidos da fórmula (VI).

Assim, em um outro aspecto o processo de acordo com a presente invenção compreende uma etapa de separação.

A configuração do centro estereogênico (1*) e configuração do centro estereogênico (2*) dos compostos da fórmula (IV) e dos compostos da fórmula (VI) podem ser os mesmos ou diferentes. A configuração preferida do centro estereogênico (2*) dos compostos da fórmula (IV) e dos compostos da fórmula (VI) é (S).

Mais preferivelmente, os compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (IV) e os compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (VI) têm pelo menos 95 %, preferivelmente pelo menos 96 %, mais preferivelmente pelo menos 97 %, o mais preferivelmente pelo menos 98 %, ainda mais preferivelmente pelo menos 99 % do centro estereogênico indicados por (2*) em uma configuração

(S).

Os compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (IV) e os compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (VI) podem passar por uma epimerização para produzir respectivamente uma mistura de epímeros dos compostos da fórmula (IV) ou dos compostos da fórmula (VI) como definido aqui acima. A dita mistura de epímeros pode ser ainda separada para produzir os compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (IV) ou os compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (VI).

No geral, de acordo com a presente invenção, a dita epimerização produz uma mistura de epímeros. Usualmente, a razão de epímeros é menor do que 100, preferivelmente menor do que 3, mais preferivelmente menor do que 2 e o mais preferivelmente igual a 1.

Assim, o processo de acordo com a presente invenção preferivelmente compreende ainda uma etapa de epimerização.

No geral a epimerização é obtida no composto de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (IV) ou no composto de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (VI) que tem o centro estereogênico (2*) na configuração indesejada.

Portanto, preferivelmente, a etapa de epimerização é obtida nos compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (IV) ou nos compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (VI) em que o centro estereogênico (2*) tem configuração (R).

Mais preferivelmente, a dita epimerização é obtida nos compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (IV) em que o centro estereogênico (2*) tem configuração (R).

Mais preferivelmente, a dita epimerização é obtida nos

compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (IV), em que X é -CONH₂, e em que o estereogênico (2*) tem configuração (R).

5 A dita etapa de epimerização pode permitir a reciclagem dos compostos indesejados de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (IV) ou da fórmula (VI), reduzindo deste modo o desperdício em uma escala industrial e aumentando assim o rendimento de produção.

10 A epimerização é no geral obtida pela reação de um composto de modo substancial diastereoisomericamente puro da fórmula (IV) ou um composto de modo substancial diastereoisomericamente puro da fórmula (VI) com um base em um solvente.

15 Usualmente, a base é selecionada do grupo que consiste de hidreto de potássio, hidreto de sódio, metóxido de sódio, metóxido de potássio, isopropóxido de sódio, terc-butóxido de sódio e terc-butóxido de potássio.

Quando R¹ é um alquenila C₂₋₄, a base é preferivelmente isopropóxido de sódio, terc-butóxido de sódio e terc-butóxido de potássio. Estas bases evitam a obtenção de subprodutos indesejáveis que podem resultar da adição da base ao alquenila C₂₋₄.

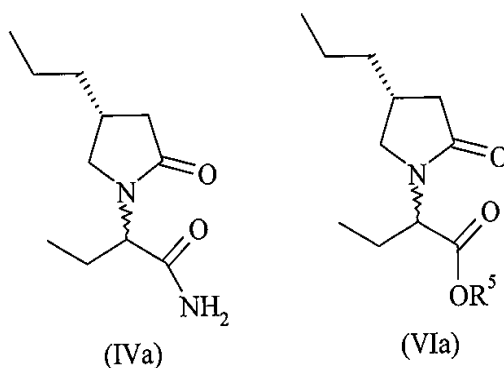
20 Foi surpreendentemente verificado que uma tal adição pode ocorrer, por exemplo, quando metóxido de sódio ou metóxido de potássio são reagidos com um composto da fórmula (IV) ou um composto da fórmula (VI) em que R¹ é um alquenila C₂₋₄, particularmente 2,2-difluorovinila.

25 O solvente preferido é selecionado do grupo que consiste de isopropanol, terc-butanol, dimetoxietano e tolueno. O solvente mais preferido é isopropanol.

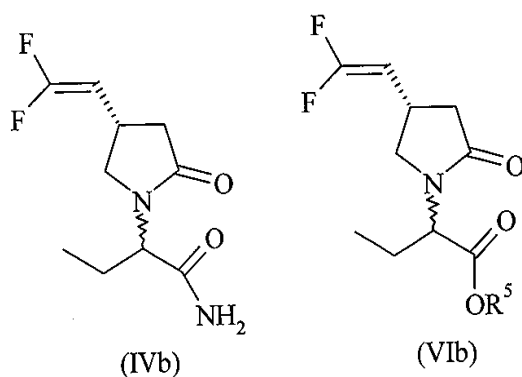
Em uma forma de realização particular, a presente invenção diz respeito ao uso de 4-substituído-pirrolidin-2-onas opticamente enriquecidas da fórmula (III) como intermediários sintéticos.

Em uma outra forma de realização particular, a presente invenção diz respeito ao uso de 4-substituído-pirrolidin-2-onas de modo substancial opticamente puras da fórmula (III) como intermediários sintéticos.

Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito ao uso de 4-substituído-pirrolidin-2-onas de modo substancial opticamente puras ou opticamente enriquecidas da fórmula (III) para a síntese de compostos diastereoisomericamente enriquecidos da fórmula (IVa) ou (VIa).



Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito ao uso de 4-substituído-pirrolidin-2-onas de modo substancial opticamente puras ou opticamente enriquecidas da fórmula (III) para a síntese de compostos diastereoisomericamente enriquecidos da fórmula (IVa) ou (VIb).



Nos compostos (VIa) e (VIb), R^5 é como definido aqui acima no relatório descritivo. Particularmente, a presente invenção diz respeito ao uso de 4-propil-pirrolidin-2-ona para a síntese de brivaracetam (I).

Preferivelmente, a presente invenção diz respeito ao uso de 4-propilpirrolidin-2-ona opticamente enriquecida para a síntese de brivaracetam

(I).

Mais preferivelmente, a presente invenção diz respeito ao uso de 4-propil-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura para a síntese de brivaracetam (I).

5 O mais preferivelmente, a presente invenção diz respeito ao uso de (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona para a síntese de brivaracetam (I).

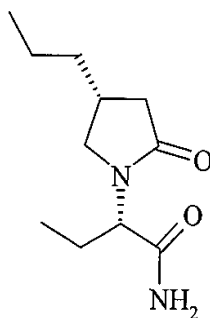
Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito ao uso de 4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona para a síntese de seletracetam (II).

10 Preferivelmente, a presente invenção diz respeito ao uso de 4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona opticamente enriquecida para a síntese de seletracetam (II).

Mais preferivelmente, a presente invenção diz respeito ao uso de 4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura para a síntese de seletracetam (II).

15 O mais preferivelmente, a presente invenção diz respeito ao uso de (S)-4-(2,2-difluorovinil)-pirrolidin-2-ona para a síntese de seletracetam (II).

Em uma forma de realização particular, a presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de brivaracetam (I)

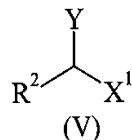


(I)

20 o dito processo compreendendo reagir (R)-4-propilpirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura (IIIa).

Em uma outra forma de realização particular, a presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de brivaracetam (I), o

dito processo compreendendo a reação da (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura (IIIa) com um composto da fórmula (V),



em que

Y é um grupo de partida selecionado de grupo halogênio,
5 sulfonato ou $-\text{N}_2^+$,

R^2 é etila

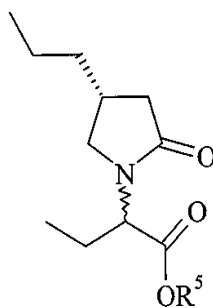
X^1 é COOR^5 e

R^5 é um alquila C_{1-4} .

Preferivelmente R^5 é metila.

10 Preferivelmente, de acordo com a presente invenção, Y é halogênio ou um grupo sulfonato. Mais preferivelmente, de acordo com a presente invenção, Y é halogênio. O mais preferivelmente, de acordo com a presente invenção, Y é bromo.

15 Preferivelmente, o processo da preparação de brivaracetam (I), compreende ainda a amonólise do composto da fórmula (VIa)



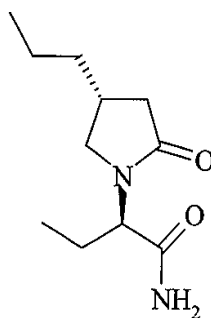
(VIa)

em que

R^5 é um alquila C_{1-4}

para produzir uma mistura de brivaracetam (I) e de composto

(VII)



(VII)

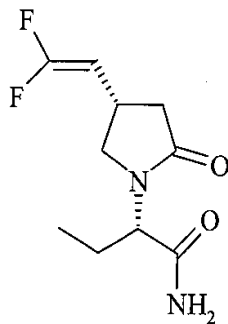
No composto (VIa), R⁵ é preferivelmente um metila.

Mais preferivelmente, o processo da preparação de brivaracetam (I) compreende ainda uma separação de brivaracetam (I) e de composto (VII) como definido aqui acima.

5 O mais preferivelmente, o processo da preparação de brivaracetam (I) compreende ainda uma epimerização do composto da fórmula (VII) em uma mistura de brivaracetam (I) e de composto da fórmula (VII) como definido aqui acima, a dita epimerização sendo seguida por uma outra etapa de separação.

10 Em uma forma de realização ainda mais preferida, o processo da preparação de brivaracetam (I) compreende a iteração da dita epimerização e da dita outra etapa de separação.

Em uma outra forma de realização particular, a presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de seletracetam

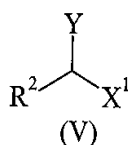


(II)

15 o dito processo compreendendo reagir a (S)-4-(2,2-difluorovinil)-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura (IIIb).

Em uma outra forma de realização particular, a presente

invenção diz respeito a um processo para a preparação de seletracetam (II), o dito processo compreendendo a reação da (S)-4-(2,2-(difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura com um composto da fórmula (V),



5

em que

Y é um grupo de partida selecionado de grupo halogênio, sulfonato e $-\text{N}_2^+$

R^2 é etila

X^1 é COOR^5 e

10

R^5 é um alquila C_{1-4} .

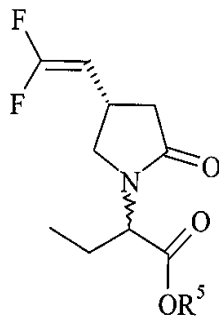
Preferivelmente R^5 é metila.

Preferivelmente, de acordo com a presente invenção, Y é halogênio ou um grupo sulfonato. Mais preferivelmente, de acordo com a presente invenção, Y é halogênio. O mais preferivelmente, de acordo com a

15

presente invenção, Y é bromo

Preferivelmente, o processo da preparação de seletracetam (II), compreende ainda a amonólise do composto da fórmula (VIb)



(VIb)

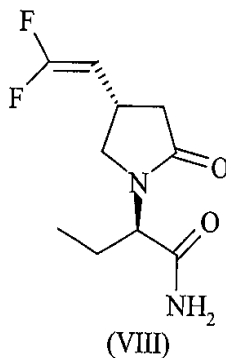
em que

R^5 é um alquila C_{1-4}

20

para produzir uma mistura de seletracetam (II) e de composto

(VIII)



No composto (VIb), R⁵ é preferivelmente um metila.

Mais preferivelmente, o processo da preparação de seletacetam (II) compreende ainda uma separação de seletacetam (II) e de
5 composto da fórmula (VIII) como definido aqui acima.

O mais preferivelmente, o processo da preparação de seletacetam (II) compreende ainda uma epimerização do composto da fórmula (VIII) em uma mistura de seletacetam (I) e composto da fórmula (VIII) como definido aqui acima, a dita epimerização sendo seguida por uma
10 outra etapa de separação.

Em uma forma de realização ainda mais preferida, o processo de preparação de seletacetam (II) compreende a iteração da dita epimerização e da dita outra etapa de separação.

EXEMPLOS

15 Os seguintes exemplos são fornecidos apenas com propósitos ilustrativos e não são intencionados, nem devem ser interpretados, como limitando a invenção de nenhuma maneira. Aqueles de habilidade na técnica avaliarão que as variações e modificações de rotina dos seguintes exemplos podem ser feitos sem exceder o espírito ou escopo da invenção.

20 A caracterização dos compostos dos exemplos 1 e 2 é obtida usando as seguintes técnicas e condições:

Os espectros de RMN são registrados em um Espectrômetro de RMN Bruker AC 250 Fourier Transform adaptado com um computador

Aspect 3000 e uma sonda dupla $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de 5 mm ou Bruker DRX 400 FT RMN adaptado com um computador SG Indigo² e uma sonda tripla $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ de geometria inversa de 5 mm. O composto é estudado em solução de DMSO- d_6 (ou CDCl_3) em uma temperatura de sonda de 313 K ou 300 K e a uma concentração de 20 mg/ml. O instrumento é travado no sinal de deutério de DMSO- d_6 (ou CDCl_3).

As mudanças químicas são dadas em ppm a jusante de TMS tomado como padrão interno.

As análises de Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC) são realizadas usando um dos seguintes sistemas:

- um sistema de HPLC Agilent série 1100 montado com uma coluna INERTSIL ODS 3 C18, DP 5 μm , 250 X 4,6 mm. O gradiente foi de 100 % de solvente A (acetonitrila, água, H_3PO_4 (5/95/0,001, v/v/v)) a 100 % de solvente B (acetonitrila, água, H_3PO_4 (95/5/0,001, v/v/v)) em 6 min com uma contenção a 100 % de B de 4 min. A taxa de fluxo é ajustada a 2,5 ml/min. A cromatografia é realizada a 35°C.

- um sistema de HPLC HP série 1090 montado com uma coluna HPLC Waters Symetry C18, 250 X 4,6 mm. O gradiente foi de 100 % de solvente A (MeOH, água, H_3PO_4 (15/85/0,001 M, v/v/M)) a 100 % de solvente B (MeOH, água, H_3PO_4 (85/15/0,001 M, v/v/M)) em 10 min com uma contenção a 100 % de B de 10 min. A taxa de fluxo é ajustada a 1 ml/min. A cromatografia é realizada a 40°C.

As medições espectrométricas de massa no modo LC/MS são realizadas como segue:

25 *Condições de HPLC*

As análises são realizadas usando um sistema de HPLC Waters Alliance montado com uma coluna INERTSIL ODS 3, DP 5 μm , 250 X 4,6 mm.

O gradiente foi de 100 % de solvente A (acetonitrila, água,

TFA (10/90/0,1, v/v/v)) a 100 % de solvente B (acetonitrila, água, TFA (90/10/0,1, v/v/v)) em 7 min com uma contenção a 100 % de B de 4 min. A taxa de fluxo é ajustada a 2,5 ml/min e uma fenda de 1/25 é usada exatamente antes da fonte API.

5 *Condições de MS*

As amostras são dissolvidas em acetonitrila/água, 70/30, v/v na concentração de cerca de 250 µg/ml. os espectros de API (+ ou -) são realizados usando um espectrômetro de massa de aprisionamento de íon LCQ da FINNIGAN (San Jose, CA, USA). a fonte APCI operada a 450°C e o aquecedor capilar a 160°C. a fonte ESI operada a 3,5 kV e o aquecedor capilar a 210°C.

As medições espectrométricas de massa no modo DIP/EI são realizadas como segue: as amostras são vaporizadas aquecendo-se a sonda de 50°C a 250°C em 5 min. os espectros de EI (Impacto de Elétron) são registrados usando um espectrômetro de massa quadripolar em tandem TSQ 700 da FINNIGAN (San Jose, CA, USA). A temperatura da fonte é ajustada a 150°C.

As medições espectrométricas de massa em um espectrômetro de massa quadripolar em tandem TSQ 700 (Finnigan MAT, San Jose, CA, USA) no modo GC/MS são realizadas com um modelo de cromatografia a gás modelo 3400 (Varian, Walnut Creek, CA, USA) adaptado com um injetor com fenda/sem fenda e uma coluna de sílica fundida DB-5MS (15 m x 0,25 mm de D.I., 1 µm) da J&W Scientific (Folsom, CA, USA). Hélio (pureza de 99,999 %) é usado como o gás carregador. O injetor (autoamostrador CTC A200S) e a linha de transferência operam a 290 e 250°C, respectivamente. A amostra (1 µl) é injetada no modo sem fenda e a temperatura da estufa é programada como segue: 50°C por 5 min., aumentando para 280°C (23°C/min) e mantendo por 10 min. O espectrômetro TSQ 700 opera no modo de impacto de elétron (EI) ou ionização química (CI/CH₄) (faixa de massa 33

a 800, tempo de varredura 1,00 s). A temperatura da fonte é ajustada a 150°C.

A rotação específica é registrada em um polarímetro Perkin-Elmer 341. O ângulo de rotação é registrado a 25°C em soluções a 1 % em MeOH. Para algumas moléculas, o solvente é CH₂Cl₂ ou DMSO, devido a

5 problemas de solubilidade.

Os pontos de fusão são determinados em um fusionômetro Biichi 535 ou 545 tipo Tottoli, e não são corrigidos, ou pela temperatura inicial em um Perkin Elmer DSC 7.

As separações cromatográficas preparativas são realizadas em

10 gel de sílica 60 Merck, tamanho de partícula 15 a 40 µm, referência 1.15111.9025, usando colunas de compressão axial Novasep (80 mm de d.i.), taxas de fluxo entre 70 e 150 ml/min. A quantidade de gel de sílica e misturas de solvente como descrito nos procedimentos individuais.

As separações Cromatográficas Quirais Preparativas são

15 realizadas em uma coluna CHIRALPAK® AD 20 µm, 100*500 mm da DAICEL usando um instrumento construído em casa com várias misturas de álcoois inferiores e alcanos de C₅ a C₈ lineares, ramificados ou cíclicos a ± 350 ml/min. As misturas de solvente como descritas nos procedimentos individuais.

20 A caracterização dos compostos dos exemplos 3 e 4 é obtida usando as seguintes técnicas e condições:

Os espectros de RMN são registrados em um espectrômetro de 400 MHz Bruker como soluções em clorofórmio deuterado (CDCl₃). As mudanças químicas são expressadas em partes por milhão (ppm, S) a jusante

25 do tetrametilsilano e são dadas como referência para o solvente deuterado (CDCl₃).

Os dados de ¹H RMN foram relatados na ordem de mudança química, multiplicidade (s, singlete; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multipletto; app, aparente e/ou ressonância múltipla), constante de ligação (J)

em hertz (Hz) e número de prótons.

Os espectros de Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC) são registrados em um Alliance Waters 2695 equipado com uma coluna Sunfire C18 (3,5 μ m 2,1 x 150 mm). GRAD 90/10 é um método de gradiente em que o gradiente vai da composição de solventes de partida (solvente A (H₂O, 80 % v/v), solvente B (CH₃CN, 10 % v/v) e solvente C (H₂O + 1 % de H₃PO₄ v/v, 10 % v/v) até a composição solvente final (solvente A (H₂O, 0 % v/v), solvente B (CH₃CN, 90 % v/v) e solvente C (H₂O + 1 % de H₃PO₄ v/v, 10 % v/v)) em 10 minutos e é seguido por um período de re-equilibração de 5 minutos na composição de solventes de partida. ISO80 em um método isocrático em que a composição do eluente é: solvente A (H₂O + 1 % de H₃PO₄ v/v, 80 % v/v) e solvente B (CH₃CN + 1 % de H₃PO₄ v/v, 20 % v/v). ISO85 em um método isocrático em que a composição do eluente é: solvente A (H₂O + 1 % de H₃PO₄ v/v, 85 % v/v) e solvente B (CH₃CN + 1 % de H₃PO₄ v/v, 15 % v/v).

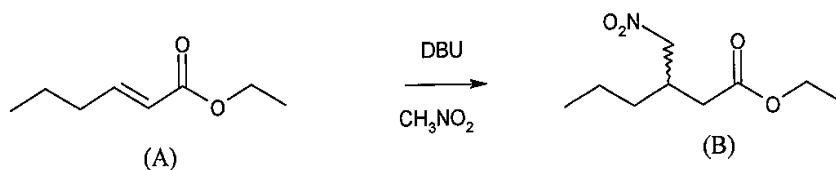
Os espectros de cromatografia a gás são registrados em um Agilent série 6890 equipado com uma coluna Altech GC DB-5MS (15 m x 0,25 mm).

Espectroscopia de massa (MS): Os espectros de API foram realizados usando um espectrômetro de massa de aprisionamento de íon LCQ da FINNIGAN (San Jose, CA, USA). A fonte APCI operada a 450°C e o aquecedor capilar a 160°C. A fonte ESI operada a 3,5 kV e p aquecedor de capilar a 210°C.

Os pontos de fusão são registrados em um DSC Perkin Elmer Piris 1.

Exemplo 1 Síntese de (R)- e (S)-4-propil-pirrolidin-2-onas de modo substancial opticamente pura (IIIa) e (IIIg)

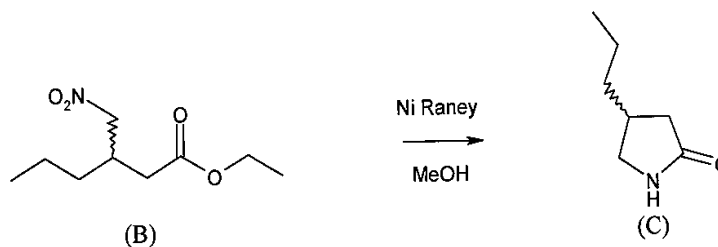
1.a. Síntese do éster etílico do ácido 3-nitrometil-hexanóico (B)



A uma solução agitada do éster etílico do ácido hex-2-enóico (A) (450 g, 3,164 mol, 1 eq) em nitrometano (858 ml, 15,822 mol, 5 eq) esfriada a 0°C, é adicionado às gotas, sob nitrogênio, 481,8 g (3,164 mol, 1 eq.) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). A mistura de reação é deixada reagir na temperatura ambiente por 3 horas e é extinta com uma solução de cloreto de hidrogênio 6 M aquoso para se obter pH = 4. A solução é extraída com éter dietílico (500 ml + 2 x 300 ml). As camadas orgânicas são secadas com MgSO₄, filtradas e concentradas para se obter um resíduo oleoso (672,13 g, pureza da HPLC = 78,9 %) que é purificado pela cromatografia líquida eluindo com diclorometano. 639,41 g de éster etílico do ácido 3-nitrometil-hexanóico (B) são obtidos (rendimento = 99,4 %).

GC/MS: MH⁺ = 204

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

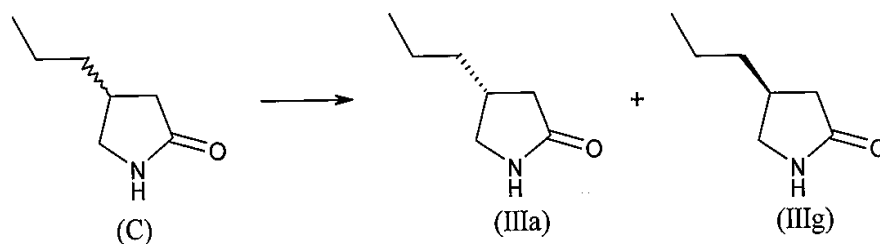


300 g (1,476 mol) do éster etílico do ácido 3-nitrometil-hexanóico (B) são diluídos em metanol (500 ml). A mistura é transferida a uma autoclave de 1 litro. A mistura de reação é deixada reagir a 55°C sob 50 bar de pressão de hidrogênio por 28 horas. O catalisador é filtrado em celite e lavado com metanol. O filtrado é recuperado com 500 ml de diclorometano. Depois, a solução é extraída com água (2 x 400 ml). As camadas orgânicas são secadas com MgSO₄, filtrada e concentrada para produzir um resíduo oleoso (177,12 g, pureza de HPLC = 82,6 %) que é purificado pela destilação (110°C, 7,10 a 2 mbar). 147,82 g de (C) são obtidos (Rendimento = 78,7 %).

GC/MS : M^+ = 127

$^1\text{H RMN } \delta$ 0,90 (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)

5 1.c. Síntese de (R) e (S)-4-propil-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura (IIIa) e (IIIg)



343 g de 4-propil-pirrolidin-2-ona (C) são separados pela cromatografia líquida em uma coluna CHIRALPAK® AD (100 x 500 mm) eluindo com propanol 8 %, etanol 2 %, hexanos 90 %, DEA 0,1 %.

10 HPLC Quiral (mistura de solvente: n-propanol/etanol: 80/20)

(IIIg) : tempo de retenção = 6,65 minutos

(IIIa) : tempo de retenção = 7,81 minutos

150,4 g de (IIIg) são isolados (rendimento = 43 %)

146,0 g de (IIIa) são isolados (rendimento = 42,5 %)

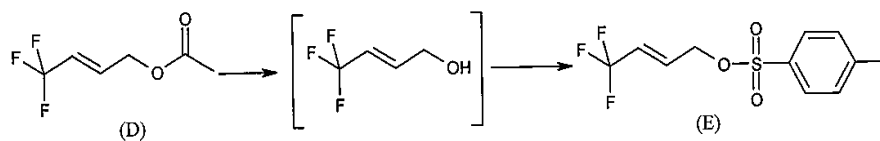
15 $[\alpha]^D$ de composto da fórmula (IIIa) = +2,33°

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

Exemplo 2 Síntese de (S) e (R)-4-(2,2-difluorovinil)pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura (IIIb) e (IIIf)

2.a. Síntese do éster 4,4,4-trifluoro-but-2-enílico do ácido tolueno-4-sulfônico

20 (E)



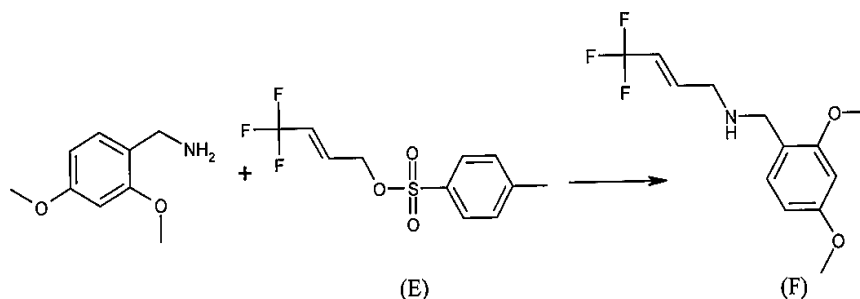
Uma solução de hidróxido de sódio (524 g, 13,1 moles) em água (2 L) e brometo de benziltriethylamônio (88 g, 0,32 mol) são adicionados

a uma solução agitada de éster 4,4,4-trifluorobut-2-enílico do ácido acético (D) (882 g, 5,25 moles) em tolueno (2,8 L) na temperatura ambiente.

A mistura de reação é monitorada pela CG e agitada na temperatura ambiente durante a noite. Uma solução de cloreto de p-toluenossulfonila (950 g, 4,98 moles) em tolueno (3 L) é lentamente adicionado às gotas a uma taxa tal que a temperatura seja mantida abaixo de 25°C.

A mistura de reação é agitada por 4 horas na temperatura ambiente e é lavada com água. A camada orgânica é secada em MgSO₄ anidro e concentrada até a secura para dar 1380 g de (E) (rendimento = 94 %) GC/MS: M⁺ 280

2.b. Síntese de (2,4-dimetóxi-benzil)-4,4,4-(trifluoro-but-2-enil)-amina (F)



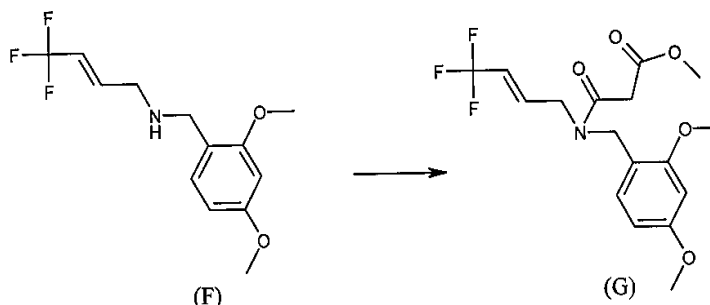
Uma solução de éster 4,4,4-trifluoro-but-2-enílico do ácido tolueno-4-sulfônico (E) (642 g, 2,29 moles) em tolueno (2 L) é lentamente adicionado a uma mistura de reação agitada de 2,4-dimetóxi-benzilamina (401 g, 2,40 moles) e carbonato de potássio (700 g, 5,06 moles) em tolueno (4 L) a 65°C. A mistura é agitada a 65°C durante a noite e extraída com uma solução de HCl (2 x 5 L, IN).

À camada aquosa ácida lavada com tolueno (4 x 7 L) é adicionado carbonato de potássio até que um pH > 8 seja medido nesta camada. Esta camada é extraída com tolueno (2 x 7 L).

A camada orgânica é secada em MgSO₄ anidro e concentrada para dar 495 g de (F) (rendimento = 78 %)

LC/MS : MH⁺ = 276

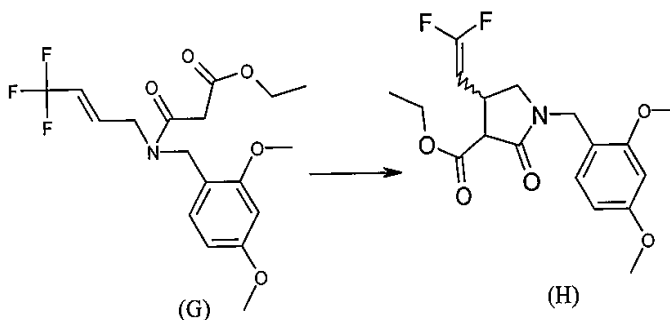
2.c. Síntese de éster metílico do ácido N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(4,4,4-trifluoro-but-2-enil)-malonâmico (G)



Ácido sulfúrico concentrado (344 g, 3,5 moles) é adicionado às gotas ao monoetilmalonato de potássio (695 g, 4,08 moles) em acetonitrila (7 L) a 0°C. A solução é agitada por 30 minutos a 0°C. N,N'-carbonildiimidazol (659 g, 4,06 moles) é adicionado a 0°C à mistura de reação. A mistura é agitada por 30 minutos a 0°C e (F) (625 g, 2,27 moles) é adicionado. Depois de 30 minutos a 0°C, o precipitado insolúvel é removido pela filtração. O filtrado é concentrado até a secura. Ao resíduo é adicionado tolueno e esta solução é lavada com água e com uma solução de HCl (1 N). A camada orgânica é secada em MgSO₄ anidro e concentrada para dar 888 g de (G) (rendimento = 100 %)

LC/MS : MH⁺ = 376

2.d. Síntese de éster etílico do ácido 4-(2,2-difluoro-vinil)-1-(2,4-dimetóxi-benzil)-2-oxo-pirrolidina-3-carboxílico (H)

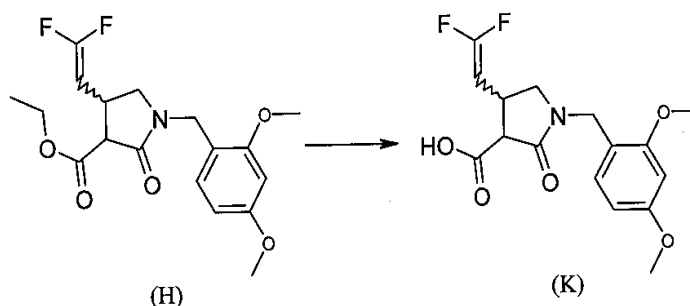


Brometo de benziltriethylamônio (92 g, 1,04 mol) e carbonato de potássio (188 g, 1,36 mol) são adicionados a uma solução refluxada agitada de (G) (779 g, 2,00 moles) em acetona (4 L). Depois de 4 horas, 200 g

de carbonato de potássio são adicionados. A mistura de reação é agitada e submetida a refluxo durante a noite. 200 g de carbonato de potássio são adicionados duas vezes (a cada 4 horas). O precipitado insolúvel é removido pela filtração. O filtrado é secado em MgSO_4 anidro e concentrado para dar 748 g de (H). O produto é usado como tal na reação seguinte.

LC/MS : $\text{MH}^+ = 370$ (dois picos)

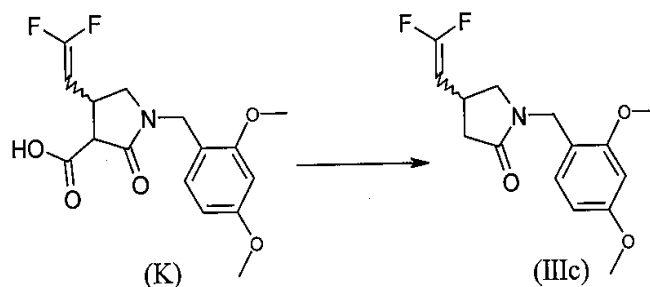
2.e. Síntese do ácido 4-(2,2-difluoro-vinil)-1-(2,4-dimetóxi-benzil)-2-oxo-pirrolidina-3-carboxílico (K)



Uma solução de carbonato de potássio (581 g, 4,20 moles) em água (4 L) é adicionada a uma solução submetida a refluxo agitada de (H) em metanol (1 L). A mistura é agitada por 18 horas, lavada com tolueno (2 x 5 L) e acidificada a um $\text{pH} < 2$ com HCl concentrado (750 ml). A camada aquosa é extraída com acetato de etila. Esta camada orgânica é lavada com água, secada em MgSO_4 anidro e concentrada para dar 615 g de (K) (rendimento = 89 %).

LC/MS : $\text{MH}^+ = 342$ (dois picos)

2.f. Síntese de 4-(2,2-difluoro-vinil)-1-(2,4-dimetóxi-benzil)pirrolidin-2-ona (IIIc)



Uma suspensão de (K) em metil isobutil cetona (MIBK-5L) é

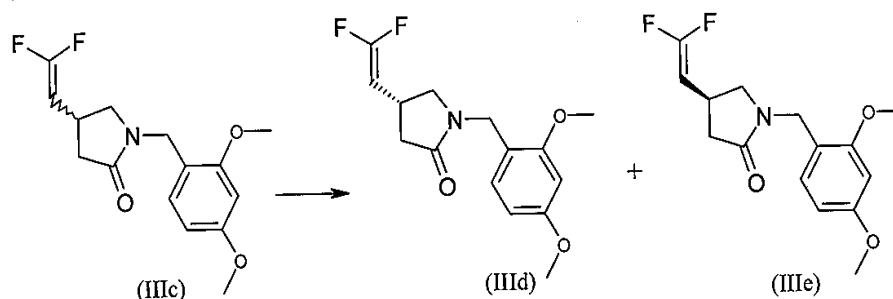
aquecida a 116°C durante a noite. A evaporação do solvente dá 564 g de (IIIc). O produto é usado na reação seguinte sem outra purificação.

LC/MS : $MH^+ = 298$

1H RMN : 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)

2.g. Síntese de (R)-4-(2,2-difluoro-vinil)-1-(2,4-dimetóxi-benzil)-pirrolidin-2-ona (IIIId) e (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-1-(2,4-dimetóxi-benzil)-pirrolidin-2-ona (IIIe)

10 (IIIe)

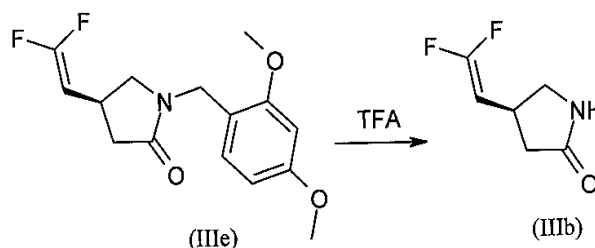


(IIIId) e (IIIe) são obtidos pela separação de (IIIc) pela cromatografia líquida em coluna CHIRALPAK® AS-H (mistura de i-PrOH 50 % - heptano 50 % como um solvente de eluente) HPLC Quiral:

(IIIId) : tempo de retenção = 14,65 minutos; $[\alpha]_D : +4,37^\circ$

15 (IIIe) : tempo de retenção = 22,56 minutos; $[\alpha]_D : -3,76^\circ$

2.h. Síntese de (S)-4-(difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura (IIIb)



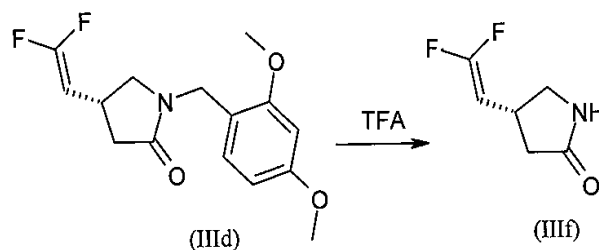
20 21,69 g (73 mmoles) de (IIIe) é submetida a refluxo em 100 ml de ácido trifluoroacético (TFA) a 80°C por 1 hora. A mistura de reação é depois esfriada até a temperatura ambiente sob um fluxo de nitrogênio. O

solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é vertido em água (250 ml) e extinta com hidrogeno carbonato de sódio até que um pH = 8 seja obtido. A mistura heterogênea resultante é filtrada e a fase aquosa extraída com diclorometano (4 x 250 ml). A fase orgânica resultante é secada em MgSO₄, filtrada e os voláteis removidos sob pressão reduzida. O resíduo é purificado usando cromatografia de coluna em gel de sílica (diclorometano/metanol 98,5/1,5 como solvente de eluição) para dar 6,2 g (rendimento = 58 %) de (IIIb).

RMN ¹H: 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)

(IIIb): tempo de retenção = 8,9 minutos; [α]_D = -6,51°

2.i. Síntese de (R)-4-(difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura (IIIf)



21,42 g (72 mmoles) de (IIIId) são submetidos a refluxo em 100 ml de ácido trifluoroacético a 80°C (TFA) por 1 hora. A mistura de reação é depois esfriada até a temperatura ambiente sob um fluxo de nitrogênio. O solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é vertido em água (250 ml) e extinta com hidrogeno carbonato de sódio até que um pH = 8 fosse obtido. A mistura heterogênea resultante é filtrada e a fase aquosa é extraída com diclorometano (4 x 250 ml). A fase orgânica resultante é secada em MgSO₄, filtrada e os voláteis removidos sob pressão reduzida. O resíduo é purificado usando a cromatografia de coluna em gel de sílica (diclorometano/metanol 98,5/1,5 como solvente de eluição) para dar 7,5 g

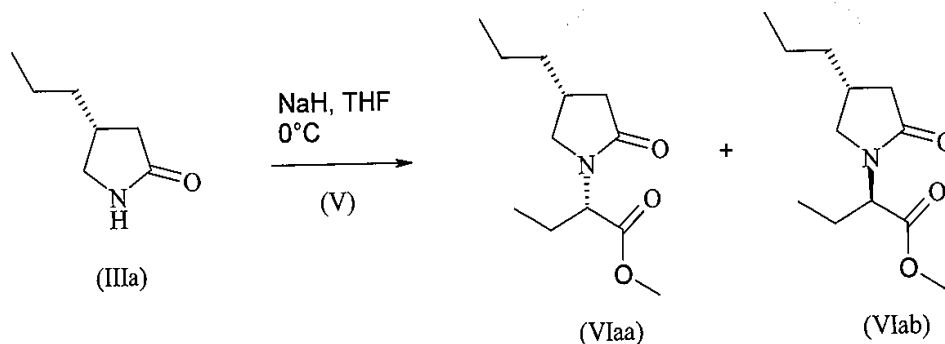
(rendimento = 72 %) de (III_f).

RMN ¹H: 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)

(III_f): tempo de retenção = 10,1 minutos; [α]_D = + 6,64°

Exemplo 3 Síntese de brivaracetam (I)

3.a. Síntese de éster metílico do ácido (S) e (R) 2-((R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il)-butírico (VI_a) e (VI_b)



10 Uma pasta fluida de suspensão a 60 % de hidreto de sódio em óleo mineral (0,94 g, 23,4 mmoles) em tetraidrofurano (30 ml) é esfriada a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma solução de (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura (III_a) (2 g, 15,7 mmoles) em tetraidrofurano (2 ml) é adicionada em um período de 15 minutos. A mistura de reação é agitada 10 min a 0°C depois uma solução de éster metílico do ácido metil-2-bromo-butírico (V) (3,69 g, 20,4 mmoles) em tetraidrofurano (2 ml) foi adicionado em um período de 20 minutos. A mistura de reação é agitada a 0°C até a conversão máxima de material de partida e a mistura de reação é depois deixada aquecer até a temperatura ambiente e diluída com água (20 ml). Tetraidrofurano é removido pela evaporação e o resíduo é extraída com acetato de isopropila (20 ml + 10 ml). As camadas orgânicas combinadas são secadas em sulfato de magnésio anidro e evaporadas para produzir 3 g (13,2 mmoles, 86 %) de uma mistura de

epímeros do composto (VIa), como uma mistura respectivamente de epímero (VIaa) e epímero (VIab).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) das misturas dos epímeros (VIaa) e (VIab): $\delta = 4,68$ (dd, $J = 10,8$, $J = 5,1$, 2 x 1H); 3,71 (s, 2 x 3H); 3,60 (t app, $J = 8,2$, 1H); 3,42 (t app, $J = 8,7$, 1H); 3,13 (dd, $J = 9,2$, $J = 6,8$, 1H); 2,95 (dd, $J = 9,2$, $J = 6,8$, 1H); 2,56 (dd, $J = 16,6$, $J = 8,7$, 2 x 1H); 2,37 (dm, 2 x 1H); 2,10 (m, 2 x 1H); 2,00 (m, 2 x 1H); 1,68 (m, 2 x 1H); 1,46 (m, 2 x 2H); 1,36 (m, 2 x 2H); 0,92 (m, 2 x 6H).

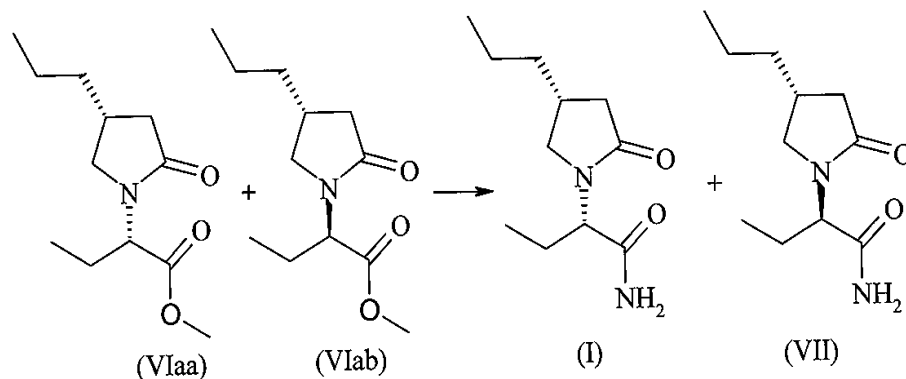
^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) da mistura de epímeros (VIaa) e (VIab): $\delta = 175,9$; 175,2; 171,9; 55,3; 52,4; 49,8; 49,5; 38,0; 37,8; 37,3; 36,9; 32,5; 32,2; 22,6; 22,4; 21,0; 14,4; 11,2; 11,1

HPLC (GRAD 90/10) da mistura de epímeros (VIaa) e (VIab): tempo de retenção = 9,84 minutos (100 %)

GC da mistura de epímeros (VIaa) e (VIab): tempo de retenção = 13,33 minutos (98,9 %)

MS da mistura de epímeros (VIaa) e (VIab) (ESI): 228 MH^+

3.b. Amonólise de composto da mistura de (VIaa) e (VIab)



Uma solução de (VIaa) e (VIab) obtida na etapa de reação anterior (1,46 g, 6,4 mmoles) em amônia aquosa 50 % p/p (18 ml) a 0°C é agitada na temperatura ambiente por 5,5 horas. Um precipitado branco que aparece durante a reação, é separado por filtração, é lavado com água e secado para dar 0,77 g (3,6 mmoles, rendimento = 56 %) de sólido branco que é uma mistura de brivaracetam (I) e de composto (VII) em uma razão de 1:1.

^1H RMN da mistura (I) e (VII) (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 6,36$ (s, amplo, 1H); 5,66 (s, amplo, 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, 1H); 2,11 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 1,38 (dm, 4H); 0,92 (m, 6H).

5 ^{13}C RMN da mistura (I) e (VII) (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 176,0$; 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) da mistura de (I) e (VII) tempo de retenção = 7,67 minutos (100 %)

10 Ponto de fusão da mistura de (I) e (VII) = $104,9^\circ\text{C}$ (aquecimento de 40°C a 120°C a $10^\circ\text{C}/\text{min}$)

Os compostos (I) e (VII) são separados de acordo com técnicas convencionais conhecidas pela pessoa habilitada no ramo. Uma separação preparativa típica é realizada em uma escala de 11,7 g de uma mistura 1:1 dos compostos (I) e (VII) : coluna DAICEL CHIRALPAK® AD 20 p.m, 100*500 mm a 30°C com um débito de 300 ml/minutos, 50 % de EtOH - 50 % de Heptano. A separação produz 5,28 g (45 %) do composto (VII), tempo de retenção = 14 minutos e 5,20 g (44 %) dos compostos (I), tempo de retenção = 23 minutos.

20 ^1H RMN do composto (I) (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,17$ (s, amplo, 1H); 5,32 (s, amplo, 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)

25 HPLC (GRAD 90/10) do composto (I) : tempo de retenção = 7,78 minutos

^1H RMN do composto (VII) (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,14$ (s, amplo, 1H); 5,27 (s, amplo, 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)

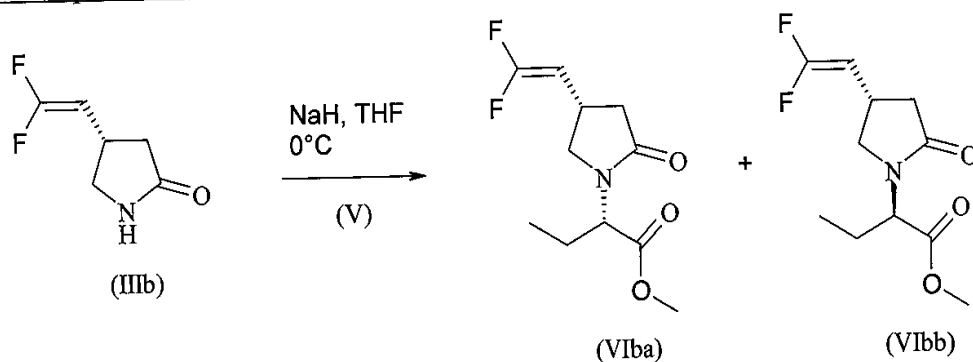
3c. Epimerização do composto de (2R)-2-((R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il)-butiramida (VII)

5 O composto (VII) (200 mg, 0,94 mmol) é adicionado a uma solução de terc-butóxido de sódio (20 mg, 10 % p/p) em isopropanol (2 ml) na temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 18 horas. O solvente é evaporado para produzir 200 mg (0,94 mmol, 100 %) de um sólido branco. O dito sólido branco é uma mistura de
10 brivaracetam (I) e de (VII) em uma razão de 49,3 / 50,7.

HPLC (ISO80): tempo de retenção = 7,45 min (49,3 %) brivaracetam (I); tempo de retenção = 8,02 minutos (50,7 %) composto (VII).

Exemplo 4 Síntese de seletracetam (II)

4.a. Síntese de éster metílico do ácido (S) e (R) 2-[(S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]butírico (VIba) e (VIbb)
15



Uma pasta fluida de suspensão a 60 % de hidreto de sódio em óleo mineral (0,80 g, 20,4 mmoles) em tetraidrofurano (28 ml) é esfriada a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma solução de (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura (IIIb) (2 g, 13,6
20 mmoles) em tetraidrofurano (8 ml) é adicionada em um período de 30 minutos. A mistura de reação é agitada 10 minutos a 0°C depois uma solução de éster metílico do ácido 2-bromo-butírico (V) (3,20 g, 17,6 mmoles) em tetraidrofurano (2 ml) é adicionado em um período de 15 minutos. A mistura

agitada na temperatura ambiente por 6,5 h. Um precipitado branco, apareceu durante a reação, é separada por filtração, é lavada com água e é secada para dar 1,0 g (4,3 mmoles, 59 %) de sólido branco que é uma mistura de seletracetam (II) e de composto (VIII) em uma razão 1:1.

5 ^1H RMN da mistura de epímeros (II) e (VIII) (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,30 (s, amplo, 1H); 5,62 (s, amplo, 1H); 4,47 (t, J = 7,4, 1H); 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, 3H).

10 ^{13}C RMN da mistura de epímeros (II) e (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

O ponto de fusão da mistura (II) e (VIII) = 132,6°C (aquecimento de 35°C a 220°C a 10°C/min)

15 Os compostos (II) e (VIII) são separados de acordo com técnicas convencionais conhecidas pela pessoa habilitada na técnica. Uma separação preparativa típica é realizada em uma escala de 7,4 g de uma mistura 1:1 dos compostos (II) e (VIII): coluna DAICEL CHIRALPAK® AD 20 μm , 100*500 mm a 30°C com um débito de 300 ml/minutos, 50 % de EtOH - 50 % de Heptano. A separação produz 3,70 g (50 %) de composto (VIII), tempo de retenção = 20 minutos e 3,65 g (49 %) dos compostos (II),
20 tempo de retenção = 31 minutos.

25 ^1H RMN do composto (II) (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,13 (s, amplo, 1H); 5,37 (s, amplo, 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, 3H).

^1H RMN do composto (VIII) (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,09 (s, amplo, 1H); 5,33 (s, amplo, 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, 3H).

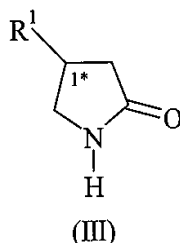
4c. Epimerização do composto da fórmula (VIII)

Os compostos da fórmula (VIII) (500 mg, 2,16 mmoles) são adicionados a uma solução de terc-butóxido de sódio (50 mg, 10 % p/p) em isopropanol (5 ml) na temperatura ambiente. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 6 horas e um precipitado branco apareceu durante a reação. A pasta fluida é esfriada a 5°C e agitada por 30 minutos a 5°C. O precipitado é separado por filtração e secado para produzir 150 mg (0,65 mmol, 30 %) de um sólido branco. O dito sólido branco é uma mistura de seletacetam (II) e do composto (VIII) em uma razão de 47,9 / 52,1.

HPLC (ISO85): tempo de retenção = 7,66 min (52,1 %) composto (VIII); tempo de retenção = 8,23 min (47,9 %) seletacetam (II).

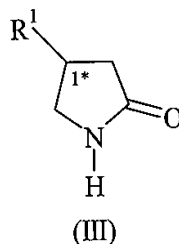
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-substituído-pirrolidin-2-onas opticamente enriquecidas da fórmula (III)



em que R¹ é etila, n-propila, um alquila C₁₋₃ substituído por pelo menos um halogênio ou um alquenila C₂₋₄.

2. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-substituído-pirrolidin-2-onas de modo substancial opticamente puras da fórmula (III),



em que R¹ é etila, n-propila, um alquila C₁₋₃ substituído por pelo menos um halogênio ou um alquenila C₂₋₄.

3. Composto da fórmula (III) de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que R¹ é n-propila.

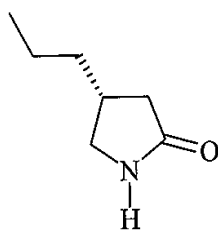
4. Composto da fórmula (III) de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R¹ é 2,2-difluorovinila.

5. Composto da fórmula (III) de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o centro estereogênico (1*) tem a configuração (R).

6. Composto da fórmula (III) de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o centro estereogênico (1*) tem a configuração (S).

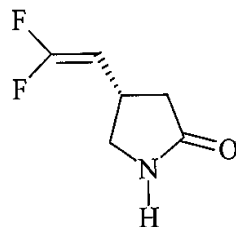
7. Composto, caracterizado pelo fato de que é a (R)-4-propil-

pirrolidin-2-ona da fórmula (IIIa)



(IIIa)

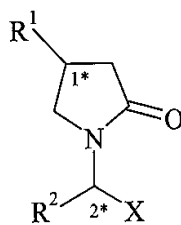
8. Composto, caracterizado pelo fato de que é a (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona da fórmula (IIIb)



(IIIb)

9. Composto de acordo com as reivindicações 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que é de modo substancial opticamente puro.

10. Processo para a preparação de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila da fórmula (IV)



(IV)

em que

R^1 é etila, n-propila, um alquila C_{1-3} substituído por pelo menos um halogênio ou um alquenila C_{2-4} ;

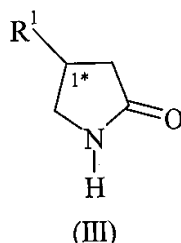
R^2 é alquila C_{1-4} ou alquenila C_{2-4} .

X é $-CONR^3R^4$, $-COOR^5$ ou $-CN$;

R^3 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

R^4 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ; e

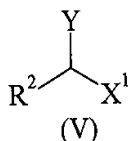
R^5 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;
caracterizado pelo fato de que compreende reagir uma 4-
 substituído-pirrolidin-2-ona opticamente enriquecida da fórmula (III),



em que R^1 é etila, n-propila, um alquila C_{1-3} substituído por
 5 pelo menos um halogênio ou um alquenila C_{2-4} .

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado
 pelo fato de que a 4-substituído-pirrolidin-2-ona da fórmula (III) é de modo
 substancial opticamente pura.

12. Processo de acordo com as reivindicações 10 ou 11,
 10 caracterizado pelo fato de que uma 4-substituído-pirrolidin-2-ona da fórmula
 (III) é regida com um composto da fórmula (V)



em que

R^2 é alquila C_{1-4} , ou alquenila C_{2-4} ;

X^1 é $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ ou $-\text{CN}$;

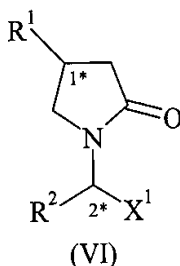
15 R^3 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

R^4 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

R^5 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ; e

Y é um grupo de partida selecionado de grupo halogênio,
 sulfonato ou $-\text{N}_2^+$.

20 13. Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado
 pelo fato de que a reação do composto da fórmula (III) com o composto (V)
 produz o composto da fórmula (VI)



em que

R^1 é etila, n-propila, um alquila C_{1-3} substituído por pelo menos um halogênio ou um alquenila C_{2-4} ;

R^2 é alquila C_{1-4} ou alquenila C_{2-4} ;

5 X^1 é $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ ou $-\text{CN}$;

R^3 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ;

R^4 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ; e

R^5 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} .

10 14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 13, caracterizado pelo fato de que R^1 é n-propila.

15. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 13, caracterizado pelo fato de que R^1 é 2,2-difluorovinila.

16. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 15, caracterizado pelo fato de que X é $-\text{CONR}^3\text{R}^4$.

15 17. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^4 são independentemente hidrogênio.

18. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 13 a 17, caracterizado pelo fato de que X^1 é $-\text{COOR}^5$.

20 19. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que R^5 é um alquila C_{1-4} .

20. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 18 e 19, caracterizado pelo fato de que compreende a amonólise do composto da fórmula (VI).

25 21. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 20, caracterizado pelo fato de que os compostos da fórmula (IV) e os

compostos da fórmula (VI) são independentemente uma mistura de epímeros.

22. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula (IV) e o composto da fórmula (VI) é uma mistura de epímeros com respeito ao centro estereogênico (2*).

5 23. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a dita mistura de epímeros compreende os epímeros em uma razão igual a 1.

24. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 22, caracterizado pelo fato de que os compostos da fórmula (IV) e os
10 compostos da fórmula (VI) são de modo independente diastereoisomericamente enriquecidos.

25. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 22, caracterizado pelo fato de que os compostos da fórmula (IV) e os compostos da fórmula (VI) são independentemente de modo substancial
15 diastereoisomericamente puros.

26. Processo para preparação dos compostos de modo substancial diastereoisomericamente puros da fórmula (IV) de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que compreende a separação de misturas de epímeros do composto da fórmula (IV).

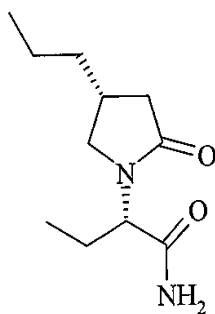
20 27. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que compreende a epimerização do composto da fórmula (IV) para dar uma mistura de epímeros do composto da fórmula (IV).

28. Processo de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o centro estereogênico (2*) do composto da fórmula (IV) que
25 sofre epimerização está em uma configuração (R).

29. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 27 e 28, caracterizado pelo fato de que compreende a iteração da etapa de separação e da etapa de epimerização.

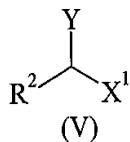
30. Processo para a preparação de brivaracetam (I)

6



(I)

caracterizado pelo fato de que compreende reagir a (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura (IIIa) com um composto da fórmula (V),



(V)

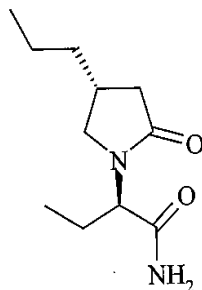
em que

5 Y é um grupo de partida selecionado de grupo halogênio, sulfonato ou $-N_2^+$,

R^2 é etila

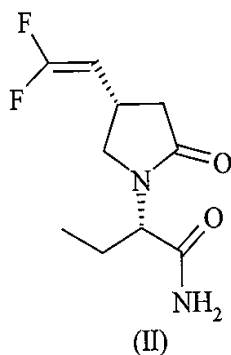
X^1 é $COOR^5$ e R^5 é um alquila C_{1-4} .

10 31. Processo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que compreende a epimerização de um composto da fórmula (VII)

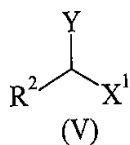


(VII)

32. Processo para a preparação de seletracetam (II)



caracterizado pelo fato de que compreende reagir a (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona de modo substancial opticamente pura (IIIb) com um composto da fórmula (V),



em que

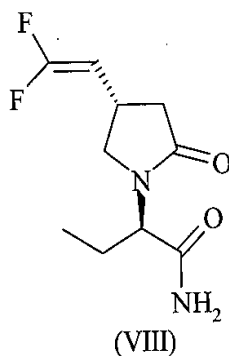
5 Y é um grupo de partida selecionado de grupo halogênio, sulfonato ou $-N_2^+$,

R^2 é etila

X^1 é $COOR^5$ e

R^5 é um alquila C_{1-4} .

10 33. Processo de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que compreende a epimerização de um composto da fórmula (VIII)



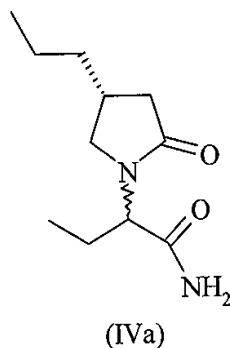
34. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 12 a 33, caracterizado pelo fato de que Y é um halogênio.

35. Processo de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que Y é bromo.

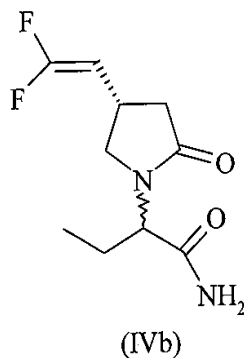
36. Uso de 4-substituído-pirrolidin-2-onas opticamente enriquecidas da fórmula (III), caracterizado pelo fato de ser como intermediários sintéticos.

37. Uso de 4-substituído-pirrolidin-2-onas de modo substancial opticamente pura da fórmula (III), caracterizado pelo fato de ser como intermediários sintéticos.

38. Uso de 4-substituído-pirrolidin-2-onas de modo substancial opticamente puras da fórmula (III), caracterizado pelo fato de ser para a síntese de compostos diastereoisomericamente enriquecidos da fórmula (IVa)



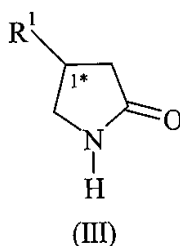
39. Uso de 4-substituído-pirrolidin-2-onas de modo substancial opticamente puras da fórmula (III), caracterizado pelo fato de ser para a síntese de compostos diastereoisomericamente enriquecidos da fórmula (IVb)



RESUMO

“COMPOSTO, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 2-OXO-PIRROLIDIN-1-ILA, PARA PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE MODO SUBSTANCIAL DIASTEREOISOMERICAMENTE PUROS, PARA
5 A PREPARAÇÃO DE BRIVARACETAM E PARA A PREPARAÇÃO DE SELETRACETAM, E, USO DE 4-SUBSTITUÍDO-PIRROLIDIN-2-ONAS”

A presente invenção diz respeito às 4-substituído-pirrolidin-2-onas opticamente enriquecidas ou de modo substancial opticamente puras da fórmula (III)



10 e seus usos para a síntese de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-ila.