

①9



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



①1 Número de publicación: **8 704 893**

②1 Número de solicitud: 000551428

①5 Folleto corregido: A1

Texto afectado: Reivindicaciones

④8 Fecha de publicación de la corrección: 07.02.2012

⑤1 Int. Cl.:  
**C07D 207/27** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)

①2

PATENTE DE INVENCION CORREGIDA

B9

②2 Fecha de presentación: **14.05.1985**

③0 Prioridad: **15.05.1984 GB 84/12357**

④7 Fecha de anuncio de la concesión: **16.04.1987**

Fecha de la concesión: **18.02.1987**

Modificación de reivindicaciones de: **25.05.2006**

Cumplimiento de sentencia BOPI: **07.02.2012**

⑥2 Número de la solicitud inicial: **P 000543124**

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

⑦2 Inventor/es: **Gobert, Jean;**  
**Geerts, Jean-Pierre y**  
**Bodson, Guy**

⑦4 Agente: **Illescas Taboada, Manuel**

⑤4 Título: **Procedimiento para preparar (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida.**

ES 8 704 893 B9

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto nuevo, la (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida, utilizarle en el campo terapéutico.

En la patente británica nº 1.309.692, a nombre de la solicitante, se describe la alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida (punto de fusión 122°C) y se indica que las sustancias de este tipo se pueden utilizar en el campo de la terapéutica, por ejemplo para tratamiento del mareo, hiperquinesias, hipertónías y epilepsia.

Por otra parte, también se menciona allí que estos compuestos pueden hallar aplicación en el campo de las alteraciones de la memoria, en condiciones normales o patológicas.

Además, es igualmente sabido que la alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida tiene actividad de protección contra las agresiones al sistema nervioso central causadas por hipoxias, isquemia cerebral, etc (Pharmazie, 37/11 (1982) 753-765).

Siguiendo sus trabajos de investigación en este campo, la solicitante ha preparado y aislado el enantiómero levógiro de alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida, y ha hallado que ese compuesto se distingue, de forma completamente imprevista, de la forma racémica conocida:

(1) por una actividad 10 veces más elevada de protección contra la hipoxia (antihipoxia), y

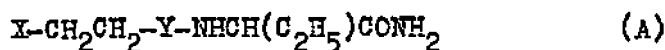
(2) Por una actividad 4 veces superior de protección contra la isquemia cerebral (antiisquemia).

En este conjunto imprevisible de propiedades, resulta que el enantiómero levógiro de la alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida es más conveniente para el tratamiento y prevención de agresiones de tipo hipóxico e isquémico al sistema nervioso central. La importante contribución del fenómeno hipóxico en ciertas patologías del sistema nervioso central permite predecir un efecto terapéutico de este producto en el tratamiento de las consecuencias de accidentes vasculares cerebrales y traumatismos craneales, secuelas de procesos de envejecimiento o insuficiencias circulatorias del sistema nervioso central resultantes de accidentes cerebroisquémicos o de hipoxia resultante, p.ej., del nacimiento. Por extensión, se puede prever la utilización de ese producto en las afecciones de tipo hipóxico de otros órganos o tejidos: corazón y riñones.

Por ello, la presente invención tiene por objeto un procedimiento para preparar el enantiómero levógiro de alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida, que tiene la configuración absoluta S, estando dicho compuesto sustancialmente exento de enantiómero dextrógiro, que tiene la configuración absoluta R.

La (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida preparada según la presente invención no se puede obtener directamente a partir de la forma racémica por separación de ambos enantiómeros.

Según el procedimiento de la presente invención se prepara la (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida por ciclización, en un disolvente inerte y en presencia de una sustancia básica, de una (S)-2-aminobutanamida de fórmula:



donde:

X representa un radical ZOOC- ó HalCH<sub>2</sub>-, siendo Z un radical alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y Hal un átomo de halógeno, de preferencia cloro o bromo, e

Y representa un radical -CH<sub>2</sub>- ó -CO-,

con la condición de que cuando X representa un radical ZOOC- y la Y es un radical -CH<sub>2</sub>-, y cuando X representa un radical HalCH<sub>2</sub>- y la Y es un radical -CO-.

La ciclización de la (S)-2-aminobutanamida de fórmula (A) se efectúa en un disolvente inerte tal como tolueno o diclorometano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente. Esta ciclización se realiza ventajosamente en presencia de una sustancia básica como catalizador. Este catalizador es de preferencia 2-hidroxipiridina cuando el compuesto de fórmula (A) es un éster (X = ZOOC-), y bromuro de tetrabutylamonio cuando el compuesto de fórmula (A) es un haluro (X = HalCH<sub>2</sub>-).

Cuando X representa un radical ZOOC- e Y es un radical -CH<sub>2</sub>-, el compuesto de fórmula A es un (S)-4-[[1-(aminocarbonil)-propil]-amino]-butirato de alquilo de fórmula ZOOCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CONH<sub>2</sub>, donde Z tiene el significado antes dado. Este último se puede preparar por condensación de (S)-2-aminobutanamida con un

4-halogenobutirato de alquilo de fórmula  $ZOOCCH_2CH_2CH_2-Hal$ , donde Z tiene el significado antes dado y Hal es un átomo de halógeno. Cuando X representa un radical  $HalCH_2-$ , e Y es entonces un radical  $-CO-$ , el compuesto de fórmula A es una (S)-N-[1-(aminocarbonil)-propil]-4-halogenobutanamida de fórmula  $HalCH_2CH_2CH_2CONHCH(C_2H_5)CONH_2$ , donde Hal tiene el significado antes dado. Esta última se puede preparar por condensación de (S)-2-aminobutanamida con un haluro de 4-halogenobutirilo de fórmula  $HalCH_2CH_2CH_2COHal$ , donde Hal es un átomo de halógeno.

La reacción entre (S)-2-aminobutanamida, por una parte, y 4-halogenobutirato de alquilo o haluro de 4-halogenobutirilo por otra parte, se efectúa generalmente en un disolvente inerte tal como benceno, tolueno, diclorometano o acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre  $-5$  y  $+100^\circ C$ , en presencia de un aceptor de ácido tal como una base orgánica terciaria (p.ej. trietilamina) o una base mineral (p.ej. carbonato o hidróxido potásicos o sódicos).

Cuando X representa un radical  $HalCH_2-$  e Y un radical  $-CO-$ , no es indispensable aislar el compuesto de fórmula (A) obtenido a partir de las materias primas citadas antes. En efecto, el compuesto de fórmula (A), obtenido *in situ*, se puede ciclicizar directamente a (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida según la presente invención (véase, el siguiente ejemplo 4).

La (S)-2-aminobutanamida utilizada como materia prima se puede obtener a partir de ácido (S)-2-aminobutírico, por amonólisis del éster metílico correspondiente, según el método descrito por K. FOLKERS y otros en J. Med. Chem. 14 (6) (1971) 464-487.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla. En esos ejemplos, la pureza óptica de los productos obtenidos ha sido comprobada por determinación calorimétrica de entalpías diferenciales (C. FOUQUEY y J. JACQUES, Tetrahedron 23 (1967) 4009-19).

#### Ejemplo 1

##### a) Preparación de (S)-4-[[1-(aminocarbonil)-propil]-amino]-butirato de etilo

A una suspensión de 47,75 g (0,345 moles) de clorhidrato de (S)-2-aminobutanamina ( $[\alpha]_D^{25}$ :  $+26,1^\circ$ ;  $c = 1$ , metanol) en 400 ml de tolueno se añaden 143,6 ml (1,035 moles) de trietilamina. Se lleva la mezcla a  $80^\circ C$  y se introducen gota a gota 67,2 g (0,345 moles) de 4-bromobutirato de etilo.

Se mantiene el medio de reacción a  $80^\circ C$  durante 10 horas, y luego se filtra en caliente para eliminar las sales de trietilamina. Se evapora el filtrado bajo presión reducida, y se obtienen 59 g de un residuo aceitoso constituido esencialmente por el producto de monoalquilación, y que contiene un poco de derivado dialquilado.

El producto obtenido en estado bruto se utiliza tal cual, sin más purificación, en la preparación de (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida, por ciclicación.

##### b) Preparación de (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida

54 g del producto bruto antes obtenido en a) se disuelven en 125 ml de tolueno en presencia de 2 g de 2-hidroxipiridina. Se mantiene la mezcla a  $110^\circ C$  durante 12 horas.

Se filtra en caliente lo insoluble, y luego se evapora el filtrado bajo presión reducida.

Se purifica el residuo por cromatografía en columna de 1,1 kg de sílice (diámetro de la columna: 5 cm; eluyente; una mezcla de acetato de etilo, metanol y amoníaco concentrado, en proporciones 85:12:3 en volumen).

El producto aislado se recrystaliza en 50 ml de acetato de etilo. Así se recogen 17,5 g de (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida.

P.f.:  $117^\circ C$ .  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-90,0^\circ$  ( $c = 1$ , acetona). Rendimiento: 41%.

#### Ejemplo 2

##### a) Preparación de (S)-N-[1-(aminocarbonil)-propil]-4-clorobutanamida

Se mezclan 345,6 g (2,5 moles) de carbonato potásico sólido y 138,5 g (1 mol) de clorhidrato de (S)-2-aminobutanamida en 2,5 litros de acetonitrilo. Se enfría la mezcla de reacción hacia  $0^\circ C$ , y se introduce gota a gota una solución de 129,2 g (1,2 moles) de cloruro de 4-clorobutirilo en 500 ml de acetonitrilo. Tras la adición se deja que la mezcla de reacción vuelva a la temperatura ambiente; se elimina lo insoluble por filtración, y se evapora el filtrado bajo presión reducida. El residuo bruto obtenido se agita durante 30 minutos en 1,2 litros de éter anhidro, a una temperatura comprendida entre  $5$  y  $10^\circ C$ . Se filtra el precipitado, se lava 2 veces con 225 ml de éter y se seca bajo vacío. Así se obtienen 162,7 g de (S)-N-[1-(aminocarbonil)-propil]-4-clorobutanamida.

## ES 8 704 893 B9

P.f.: 118-123°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : -18° (c = 1, metanol). Rendimiento: 78,7%.

El producto bruto así obtenido es muy adecuado para la etapa siguiente de ciclización. Sin embargo, se puede purificar por agitación durante una hora en acetato de etilo anhidro.

P.f.: 120-122°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : -22,2° (c = 1, metanol).

### b) Preparación de (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida

A 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno se mezclan en 45 ml de diclorometano 6,2 g (0,03 moles) de (S)-H-[1-(aminocarbonil)-propil]-4-clorobutanamida y 0,484 g (0,0015 moles) de bromuro de tetrabutilamonio. Sin pasar de +2°C en la mezcla de reacción, se añaden en 30 minutos 2,02 g (0,036 moles) de hidróxido potásico en polvo. Luego se agita la mezcla durante una hora, y después se le siguen añadiendo 0,1 g (0,0018 moles) de hidróxido potásico molido, y se sigue agitando durante 30 minutos a 0°C. Se deja volver a temperatura ambiente. Se elimina lo insoluble por filtración, y se concentra el filtrado bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystaliza en 40 ml de acetato de etilo en presencia de 1,9 g de tamiz molecular de 0,4 nm, que se elimina por filtración en caliente. Así se obtienen 3,10 g de (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida.

P.f.: 116,7°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : -90,1° (c = 1, acetona). Rendimiento: 60,7%.

### Ejemplo 3

#### Preparación de (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida

Este ejemplo ilustra una variante del procedimiento del ejemplo 2 en la que no se aísla la 4-clorobutanamida intermedia obtenida *in situ*.

A una suspensión de 69,25 g (0,5 moles) de clorhidrato de (S)-2-aminotutanamida en 600 ml de diclorometano se añaden, a temperatura ambiente, 84 g de sulfato sódico anhidro. Se enfría a 0°C y se añaden 115 g de hidróxido potásico molido, y luego 8,1 g (0,025 moles) de bromuro de tetrabutilamonio disueltos en 100 ml de diclorometano. Con buena agitación se añade gota a gota, a 0°C, una solución de 77,5 g de cloruro de 4-clorobutilo en 100 ml de diclorometano. Tras 5 horas de reacción se vuelven a añadir 29 g de hidróxido potásico molido. Dos horas más tarde se filtra la mezcla de reacción con hyflo-cel y se evapora el filtrado bajo presión reducida. El residuo (93,5 g) se dispersa en 130 ml de tolueno caliente durante 45 minutos. Se filtra y evapora bajo presión reducida. Se disuelve el residuo (71,3 g) en caliente en 380 ml de acetato de etilo, al que se añaden 23 g de tamiz molecular da 0,4 nm, en polvo. Se lleva esta mezcla a reflujo y se filtra en caliente. Tras enfriamiento del filtrado cristaliza el producto deseado. Así se recogen 63 g de (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida.

P.f.: 117°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : -91,3° (c = 1, acetona). Rendimiento: 74,1%.

### Ensayos farmacológicos

La alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida racémica (producto A) y (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida (producto B) preparada según la presente invención han sido sometidas a ensayos farmacológicos.

#### I. Protección contra la hipoxia (ratones)

a. Principio (C. GIURGEA y F. MOURAVIEFF-LESUISSE; Proc. Xth Intern. Congr. of the Coll. Intern. Neuro-psych. - Pergamon Press, Oxford y Nueva York, 1978, p. 1623-1631).

El principio de este ensayo consiste en medir las posibilidades de supervivencia del organismo sometido a una atmósfera progresivamente empobrecida en oxígeno. Dada la particular sensibilidad del sistema nervioso a este tipo de agresión, los resultados obtenidos en este ensayo se pueden interpretar como medida de la resistencia del sistema nervioso. En consecuencia, los productos que aumentan la resistencia de los animales son adecuados para el tratamiento y prevención de agresiones de tipo hipóxico al sistema nervioso central.

#### b. Método

El aparato consiste en un recinto estanco y transparente que mide 37 cm de altura, 39 cm de profundidad y 97 cm de anchura. Esta jaula de 140 litros está provista de 60 compartimentos transparentes de 6 x 10 x 10 cm, que permiten alojar por separado a 60 ratones.

Un ventilador realiza el mezclado de la atmósfera que circula entre los compartimentos a través de un suelo de rejilla. El recinto está provisto de un dispositivo de entrada de nitrógeno a caudal constante, y de una abertura que se comunica con el aire ambiente.

## ES 8 704 893 B9

Los animales son ratones (cepa NMRI) macho de 20 a 22 g. Se dejan en ayuno la víspera del ensayo. La experiencia se realiza al día siguiente, y simultáneamente con tres grupos de 20 ratones: un grupo testigo recibe agua (25 ml/kg) por vía oral, y cada uno de los otros dos grupos recibe un producto a ensayar, por vía oral.

5 Veinticinco minutos después de la administración se reparten los animales al azar en los compartimentos, de manera que ninguno de los tres grupos de animales esté localizado en un lugar preferente de la jaula.

10 Treinta minutos después de la administración se cierra la jaula y se introduce nitrógeno a caudal constante (7,750 litros de nitrógeno técnico por minuto) durante aproximadamente 37 minutos; la atmósfera contiene entonces 3,7% de oxígeno.

15 La jaula sigue cerrada hasta el momento crítico en que ya no se observan más que tres supervivientes entre los veinte animales de control. En este momento se abre la jaula y se deja entrar aire ambiente. Algunos instantes más tarde se cuentan los supervivientes de cada grupo de animales.

Para cada dosis de producto a ensayar se repiten las experiencias una o dos veces, y se recopilan los resultados para obtener un mínimo de 40 (o 60) animales tratados por dosis, y 40 (o 60) animales de control correspondientes.

20 Para cada dosis de producto ensayado, el número de animales supervivientes entre los tratados con el producto se compara con el número de animales supervivientes entre los animales de control. La diferencia entre esos números expresa la actividad de protección del producto contra la hipoxia causada por privación de oxígeno. El significado estadístico (F) de esa diferencia se evalúa por el ensayo de Fischer-Yates.

### e. Resultados

25 En la siguiente tabla I se dan los resultados obtenidos para dosis crecientes de los productos A y B.

TABLA I

30

Producto	Dosis por vía oral	Número de animales		
<u>ensayado</u>	<u>en mmoles/kg</u>	<u>supervivientes</u>		<u>P</u>
		<u>Testigos</u>	<u>Tratados</u>	
A	0,032	12/60	16/60	NS
	0,1	8/60	7/60	NS
	0,16	12/60	12/60	NS
	0,32	10/60	30/60	<0,001
B	0,016	5/40	11/40	NS
	0,032	8/40	17/40	<0,6
	0,1	6/40	19/40	<0,005
	0,16	6/40	19/40	<0,005
	0,32	5/40	17/40	<0,01

40

45

50

55

NS = diferencia no significativa

NS = diferencia no significativa

### d. Conclusiones

65 En este ensayo, el enantiomero levógiro preparado según la invención (producto B) aumenta la supervivencia de los animales privados de oxígeno a partir de una dosis de 0,032 mmoles/kg. El racemato (producto A) ejerce una actividad similar sólo a partir de 0,32 mmoles/kg (1ª dosis eficaz), y por tanto es 10 veces menos activo que el enantiomero levógiro.

II. *Protección contra la isquemia cerebral (ratas)*a. *Principio* (C. GIURGEA y F. MOURAVIEFF-LESUISSE; loc. cit. en I.a)

5 Testigos electroencefalográficos han mostrado que la ligadura de las dos carótidas comunes en ratas provoca una verdadera isquemia cerebral: el perfil del electroencefalograma se aplasta, e incluso se hace isoelectrico (silencio eléctrico).

b. *Método*

10 Ratas Wistar macho, de peso comprendido entre 250 y 350 g, se anestesian con pentobarbital administrado por vía intraperitoneal en dosis de 50 mg/kg (0,5 ml/100 g).

15 Inmediatamente después de la anestesia se administra a los animales, por vía intraperitoneal, a razón de 0,5 ml/100 g, o bien el producto a ensayar, disuelto en solución isotónica de cloruro sódico (animales tratados) o bien únicamente solución isotónica de cloruro sódico o placebo (animales testigo).

20 Aproximadamente 20 minutos después se exponen las dos carótidas comunes, y aproximadamente diez minutos después se ligan simultáneamente. Esta operación se hace simultáneamente en los animales testigo y los animales tratados.

Una hora después de la administración del producto a ensayar, o del placebo, se vuelve a administrar, por vía intraperitoneal, una misma dosis del producto a ensayar (a los animales tratados) o del placebo (a los animales testigo).

25 Cinco horas después de la primera administración se inyecta por tercera vez una dosis del producto a ensayar (a los animales tratados supervivientes) o del placebo (a los animales testigo supervivientes). Veinticuatro horas después de la primera administración se verifica en todos los animales, bajo anestesia con pentobarbital, la eficacia de la ligadura, por sección de las carótidas aguas abajo de ella. Se observa el número de animales supervivientes, tanto entre los animales tratados como entre los animales testigo. Para cada dosis de producto ensayado, el número de animales supervivientes entre los tratados con el producto se compara con el número de animales supervivientes entre los animales testigo. La diferencia expresa la actividad de protección del producto contra la mortalidad inducida por ligadura simultánea de ambas carótidas. El significado estadístico (P) de esa diferencia se evalúa por el ensayo de Brandt-Snedecor.

c. *Resultados*

35 En la siguiente tabla II se dan los resultados obtenidos para dosis crecientes de los productos A y B:

TABLA II

40	Producto	Dosis ip en	Número de animales		
	<u>ensayado</u>	<u>mmoles/kg</u>	<u>supervivientes</u>		<u>P</u>
45			<u>Testigos</u>	<u>Tratados</u>	
	A	0,32	6/29	8/29	NS
50		0,64	11/30	21/30	0,01
	B	0,1	9/29	14/29	NS
55		0,16	6/29	14/30	0,05
		0,32	8/30	19/29	0,01
60	NS = diferencia no significativa				

d. *Conclusiones*

65 La tabla II muestra que el racemato (producto A) no es activo más que a partir de una dosis de 0,64 mmoles/kg. Por el contrario, el enantiómero levógiro preparado según la invención (producto B) protege a los animales contra la mortalidad inducida por ligadura simultánea de ambas carótidas, desde 0,16 mmoles/kg, por lo que resulta ser 4 veces más activo que el racemato.

## III. Toxicidad

En la siguiente tabla III se dan, para los productos A y B, las  $DL_{50}$  por vía intravenosa y en mg/kg, determinadas en ratón macho y rata macho:

TABLA III

<u>Producto ensayado</u>	<u><math>DL_{50}</math> en mg/kg</u>	
	<u>Ratón</u>	<u>Rata</u>
A	1790	1500
B	1081	1038

De esta tabla se desprende que el enantiómero levógiro preparado según la invención (producto B) es, como el racemato (producto A), muy poco tóxico, y que la dosis tóxica se encuentra muy por encima de la dosis activa. El compuesto preparado según la presente invención se puede administrar por vía oral, en forma de composiciones sólidas o líquidas, por ejemplo en forma de comprimidos, gélulas, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones o jarabes, o bien por vía parenteral en forma de soluciones o suspensiones inyectables.

Las formas farmacéuticas tales como soluciones o comprimidos se preparan según los métodos habitualmente utilizados por los farmacéuticos. El compuesto preparado según la invención se mezcla con un vehículo sólido o líquido, no tóxico, aceptable en farmacia, y eventualmente con un agente dispersante, un agente estabilizador, y en su caso, con agentes colorantes, edulcorantes, etc. Los excipientes farmacéuticos, sólidos para la preparación de comprimidos o cápsulas son, por ejemplo, almidón, talco, carbonato cálcico, lactosa, sacarosa, estearato de magnesio, etc.

El tanto por ciento de producto activo en las composiciones farmacéuticas puede variar entre límites muy amplios, según el modo de administración y estado del paciente, pudiendo variar la posología humana, en esas condiciones, entre 250 mg y 3 g al día.

A título de ejemplo no limitativo de una composición que contiene el compuesto preparado según la invención, se da a continuación un ejemplo de una gélula con 100 mg, utilizable por vía oral:

producto B	100 mg
Avicel *	217 mg
estearato de Mg	5 mg

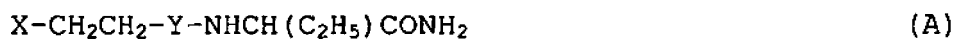
\* celulosa microcristalina.

## REIVINDICACIONES

1. (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinoacetamida.

2. Procedimiento de preparación de (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinoacetamida, **caracterizado** porque se hace reaccionar a una temperatura comprendida entre  $-1.0^{\circ}\text{C}$  y  $-60^{\circ}\text{C}$ , el ácido (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinoacético sucesivamente con (1) un halogenoformiato de alquilo de fórmula  $\text{Hal-COOZ}$  en la que Hal representa un átomo de halógeno y Z un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y (2) con amoniaco.

3. Procedimiento de preparación de (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinoacetamida, **caracterizado** porque se cicla, en un disolvente inerte y en presencia de un catalizador básico elegido entre la 2-hidroxipiridina o el bromuro de tetrabutylamonio en presencia de hidróxido de potasio, un (S)-2-amino-butanamida de fórmula



en la que X representa un radical  $\text{ZOOC-}$  o  $\text{HalCH}_2\text{-}$ , y Z es un radical alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y Hal es un átomo de halógeno, e Y representa un radical  $\text{-CH}_2\text{-}$  o  $\text{-CO-}$ , con la restricción de que cuando X representa un radical  $\text{ZCOOC-}$ , Y es un radical  $\text{-CH}_2\text{-}$  y que cuando X representa un radical  $\text{HalCH}_2\text{-}$ , Y es un radical  $\text{-CO-}$ .

4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula A es un (S)-4-[[1-(aminocarbonil)propil]amino]-butirato de alquilo de fórmula  $\text{ZOOCCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH(C}_2\text{H}_5\text{)CONH}_2$  y porque se prepara por condensación de (S)-2-amino-butanamida con un 4-halógenobutirato de alquilo de fórmula  $\text{ZOOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal}$ , donde Z tiene la significación dada en la reivindicación 3 y Hal es un átomo de halógeno.

5. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula A es un (S)-N-[1-(aminocarbonil)propil]-4-halógenobutanamida de fórmula  $\text{HalCH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CONHCH(C}_2\text{H}_5\text{)CONH}_2$  y porque se prepara por condensación de (S)-2-amino-butanamida con un halogenuro de 4-halógenobutirilo de fórmula  $\text{HalCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COHal}$ , donde Hal es un átomo de halógeno.

6. Composiciones terapéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidinoacetamida en asociación con excipientes farmacéuticos sólidos o líquidos.