

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 965 746**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
C07D 207/26 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2016 PCT/US2016/033965**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16191435**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2016 E 16800643 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023 EP 3302441**

(54) Título: **Procesos para producir brivaracetam**

(30) Prioridad:

25.05.2015 CN 201510271449
21.07.2015 CN 201510430387
10.10.2015 CN 201510648574
24.02.2016 CN 201610099672

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2024

(73) Titular/es:

SUZHOU PENGXU PHARMATECH CO. LTD
(100.0%)
268 ChangAn Road, Wujiang, Suzhou
Jiangsu 215200, CN

(72) Inventor/es:

WANG, PENG;
LI, PIXU;
WEI, QIANG y
LIU, YUANHUA

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 965 746 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

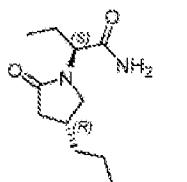
DESCRIPCIÓN

Procesos para producir brivaracetam

5 ANTECEDENTES

1.Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto (fórmula XII, brivaracetam) y a un método para preparar la fórmula XII, que es un fármaco antiepileptico de nueva generación encontrado mediante el cribado de ligandos con mayor afinidad por el LBS que el levetiracetam. El LBS es un sitio único de unión del Levetiracetam (LEV) específico del cerebro que se correlaciona con efectos anticonvulsivantes en modelos animales de epilepsia.



Brivaracetam XII

15

20

2. Descripción de la técnica relacionada

25

30

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes, que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Con los fármacos antiepilepticos (FAE) disponibles en la actualidad, un tercio de los pacientes sigue sufriendo convulsiones incluso cuando se les trata a las dosis máximas toleradas, ya sea en monoterapia o en diversas combinaciones de fármacos. La farmacorresistencia se asocia a riesgos físicos, menor esperanza de vida, menor calidad de vida y merma de las oportunidades sociales. El derivado acetamídico Levetiracetam (LEV), dirigido principalmente a la proteína 2A de la vesícula sináptica, ha sido uno de los fármacos antiepilepticos de segunda generación de mayor éxito. Pero la irritabilidad y otros efectos adversos psiquiátricos, como depresión, ira e incluso psicosis, han sido un "hándicap" con el Levetiracetam.

35

El brivaracetam es un análogo del levetiracetam. El brivaracetam tiene la ventaja sobre el levetiracetam de que penetra en el cerebro "mucho más rápidamente", lo que significa que "podría utilizarse para el estado epiléptico, o convulsiones agudas que se agrupan, o convulsiones prolongadas". En los ensayos de fase III, la tasa de irritabilidad autodeclarada con brivaracetam fue del 2% para ambas dosis del fármaco (100 mg y 200 mg) frente al 1% de placebo, lo que contrasta con el 10% de levetiracetam en algunos estudios posteriores a la comercialización.

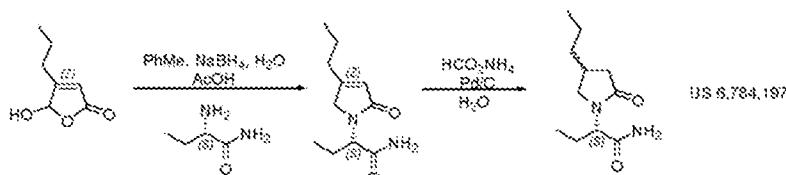
40

Gracias a la mejora de su perfil de seguridad y a la posibilidad de utilizarlo en una gama más amplia de epilepsias, el brivaracetam se considera uno de los fármacos antiepilepticos de 3^a generación más prometedores.

45

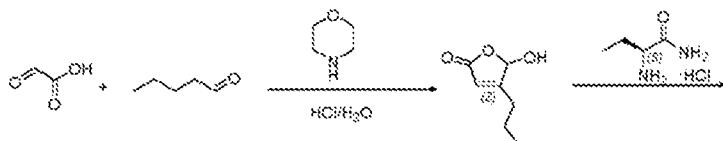
Típicamente, se sintetiza una mezcla diastereomérica de (2S)-2-[4R)-2-oxo-4-propilpirrolidina-1-il]-butanamida y (2S)-2-[4S)-2-oxo-4-propilpirrolidina-1-il]-butanamida (Brivaracetam) y se purifica por HPLC quiral (US 6,784,197, US 7,629,474) (Esquema 1-1) - resultando en el problema de bajo rendimiento.

50



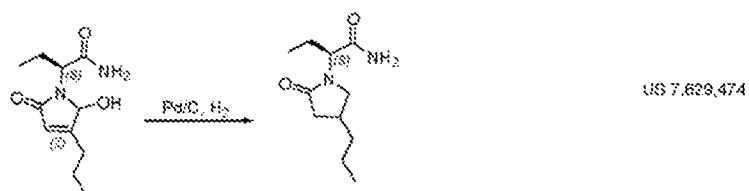
55

60



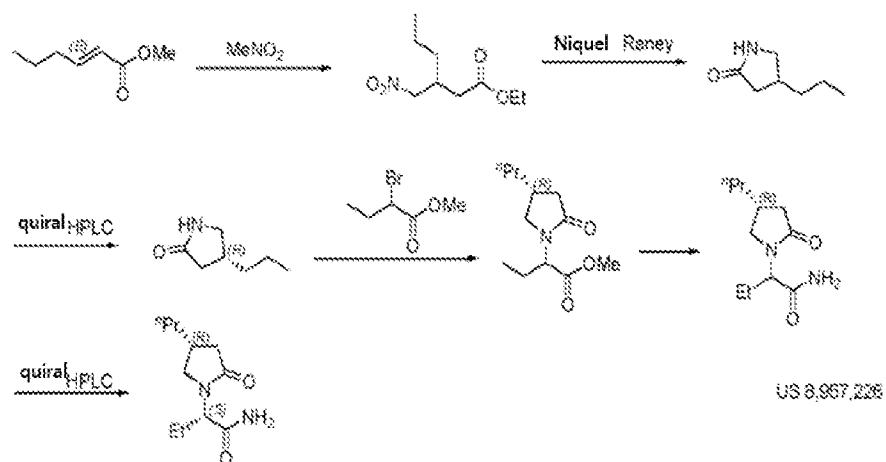
65

5



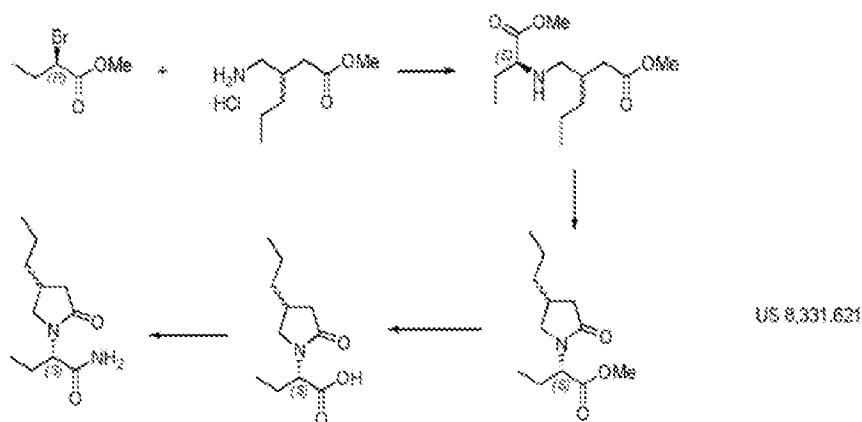
- 10 Las patentes estadounidenses 8,957,226 (Ejemplo 1, 3) y 8,338,621 (Ejemplo 4, 11), divulgados dos rutas para sintetizar
brivaracetam, que también presentan el mismo problema (Esquema 1- 2).

15



30

35



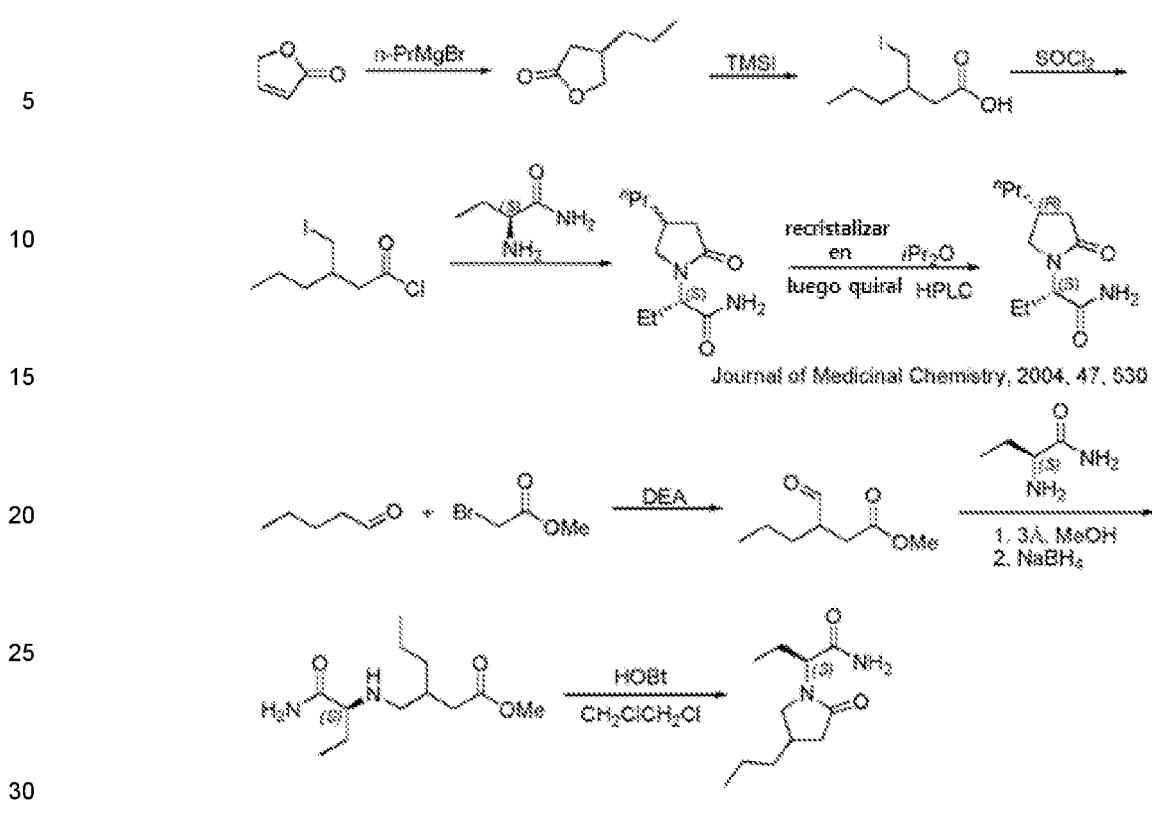
40

55

El problema es el mismo en el proceso divulgado por el informe de Kenda et al. (Journal of Medicinal Chemistry,
2004, 47, 530) (Esquema 1-3).

60

65



35 Problema técnico: Hasta la fecha, no existe ninguna síntesis enantioselectiva del brivaracetam. No hay síntesis escalable de brivaracetam enantioméricamente puro sin purificación por cromatografía en columna quiral. Los procesos actuales para obtener brivaracetam requieren una purificación tediosa, una pérdida significativa de material y una elevada inversión en equipos.

40 Es necesario desarrollar un método rentable para la preparación de brivaracetam sin separación HPLC quiral. El nuevo método de preparación debería ser aplicable a la síntesis a gran escala.

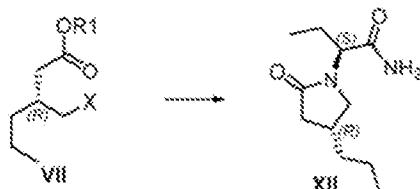
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

45 Es objeto de la presente invención proporcionar un método estereoselectivo y rentable para la preparación de brivaracetam, (2S)-2-[4R]-2-oxo-4-5 propilpirrolidina-1-il]butanamida, con alta pureza enantiomérica.

VII Así, forma parte de la invención la provisión de un proceso para la preparación de brivaracetam XII, a) a partir de

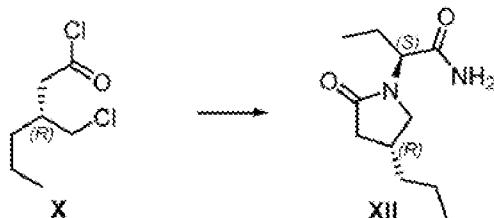
50

55



60 en el que R1 es un C1-20 alquilo o un C1alquil-arilo saturado o insaturado en el que el arilo es no sustituido; y X es Cl, Br, I, OMs, OTs, ONs; o alternativamente, b) del compuesto de fórmula X,

65



10

Se divulga un intermediario clave, compuesto de fórmula IV, y su preparación.

Otro propósito de la presente solicitud es proporcionar un método para preparar otros intermedios clave del brivaracetam a partir del compuesto de fórmula IV.

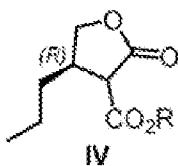
15

Otro propósito de la presente solicitud es proporcionar un proceso para la síntesis del compuesto de fórmula XII (Brivaracetam) a partir del compuesto de fórmula IV.

La presente solicitud proporciona un compuesto de fórmula IV:

20

25



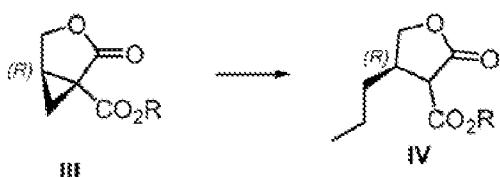
30 donde R es un C1-20 alquilo o un C1alquil-arilo saturado o insaturado donde el arilo no está sustituido. Preferiblemente, R representa un grupo sustituyente seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y bencilo. Más preferentemente, en el que R representa un grupo sustituyente seleccionado entre metilo, 35 etilo, terc-butilo y bencilo.

Además, el n-propilo en la posición 4 del compuesto de fórmula IV sólo requiere la configuración (R), y la configuración en la posición 3 del grupo éster no tiene requisitos específicos, por lo que el centro de carbono en la posición 3 puede ser de configuración (R) o (S), o una mezcla de ambas.

La presente solicitud proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula IV:

40

45

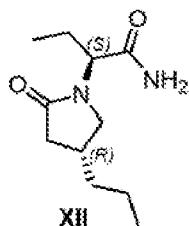


en el que R es un C1-20 alquilo o un C1alquil-arilo saturado o insaturado en el que el arilo no está sustituido. Preferiblemente, R representa un grupo sustituyente seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, butilo, 50 isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y bencilo. Más preferentemente, en el que R representa un grupo sustituyente seleccionado entre metilo, etilo, terc-butilo y bencilo.

El proceso de preparación del compuesto de fórmula IV a partir del compuesto de fórmula III por apertura en anillo se lleva a cabo en presencia de un reactivo etilmétalico y 5 un disolvente aprótico. Más concretamente, el reactivo etilmétalico se selecciona entre los siguientes grupos formados por EtMgBr, EtMgCl, EtLi, y mezclas de los mismos, y el proceso se lleva a cabo preferentemente en presencia de CuX o CuCN.

En una realización específica, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de -78 a 200°C. El reactivo etilmétalico es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles equivalentes. Preferiblemente, el reactivo etilmétalico es una o más formas EtMgBr, EtMgCl y EtLi. Más preferentemente, el reactivo etilmétalico se combina con CuX o CuCN, que está presente en un equivalente de 0,01 a 2 moles. Preferiblemente, el disolvente es uno o más de los siguientes: tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano, éter etílico y metil tert-butil éter.

Otro propósito de la presente solicitud es proporcionar un método para preparar intermedios clave del compuesto de fórmula XII (Brivaracetam) a partir del compuesto de fórmula IV.



10

En una realización específica, el compuesto de fórmula VI puede prepararse a partir del compuesto IV, y el compuesto VI es un intermediario clave del compuesto de fórmula XII (Brivaracetam),

15

20



en el que R es un C1-20 alquilo o un C1alquil-ariilo saturado o insaturado en el que el arilo no está sustituido.

25

30

En una realización específica, la reacción del compuesto de fórmula IV al compuesto de fórmula VI se lleva a cabo en un disolvente con sal o base. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre unos 50 y unos 200°C. La sal o base es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles equivalentes. Preferentemente, la sal se selecciona entre cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio o bromuro de magnesio; la base se selecciona entre hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio; el disolvente se selecciona entre N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano y 4-metil-2-pentanol;

35

o, si R contiene insaturación, tales compuestos de fórmula IV convertidos eliminando primero el grupo R con catalizador metálico, y luego reacción de descarboxilación a una temperatura en el intervalo de 25 °C a 200 °C para dar un compuesto de fórmula VI. Preferentemente, en el que el disolvente seleccionado de entre uno o más de tolueno, metil tert-butíl éter, N-metil pirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido.

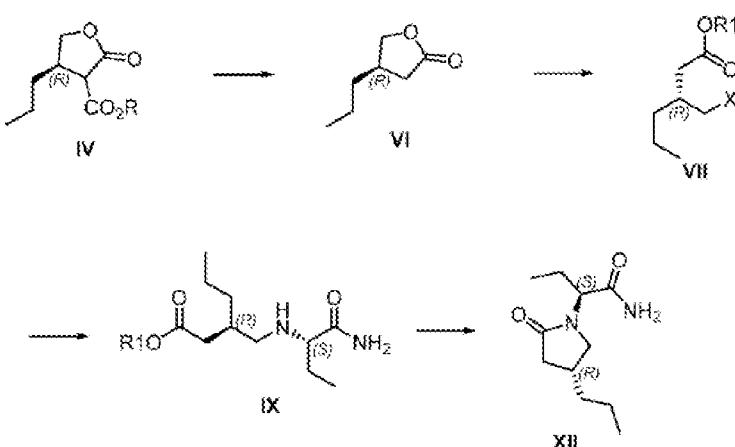
40

En cuanto al catalizador metálico, como es sabido, el uso del catalizador metálico puede llevarse a cabo por métodos conocidos y el catalizador puede ser un Pd, Pt, Ni, paladio trifenilfosfina, et.al. La selección del catalizador y el método específico de uso se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition". Theodora W. Greene, Peter GM Wuts, 1999, John Wiley & Sons, Inc., capítulo 5, etc.

45

Otro propósito de la presente solicitud es proporcionar el siguiente proceso para la síntesis de compuestos de fórmula XII (Brivaracetam) a partir del compuesto de fórmula IV.

50



55

60

en el que R es un C1-20 alquilo o un C1alquil-ariilo saturado o insaturado en el que el arilo no está sustituido. Preferiblemente, en el que R representa un grupo sustituyente seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo,

butilo, isobutilo, terc-butilo, n-amilo, n-hexilo, bencilo. Más preferentemente, en el que R representa un grupo sustituyente seleccionado entre metilo, etilo, terc-butilo, bencilo.

R1 es un C1-20 alquilo o un C1alquil-arilo saturado o insaturado en el que el arilo no está sustituido. Preferiblemente, en el que R1 representa un grupo sustituyente seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, bencilo. Más preferentemente, en el que R1 es etilo. X es Cl, Br, I, OMs, OTs, u ONs. Preferiblemente, X es Br.

Como es sabido, según el tipo de reacción, R, R1 o X pueden elegirse selectivamente. Por ejemplo, R puede ser un grupo hidrocarburo C1-20 sin afectar a ninguna descarboxilación; R1 puede ser capaz de formar un éster alquilo C1-6 de apertura anular arbitraria, dependiendo del alcohol utilizado en la reacción de apertura anular; y X puede ser cualquier grupo saliente como Cl, Br, I, OMs, OTs, ONs.

En una realización específica, R puede ser metilo, etilo, propilo, alilo, n-butilo, iso-butilo, isopropilo, n-pentilo, n-hexilo, t-butilo o bencilo.

En una realización específica, R y R1 pueden ser etilo, y X puede ser Br.

A continuación se describe el método de preparación del brivaracetam y de los compuestos intermedios obtenidos durante el proceso. La presente invención puede materializarse de muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a la descripción aquí expuesta.

En una realización específica, las condiciones de reacción para cada paso de reacción se detallan a continuación:

Síntesis del compuesto de fórmula IV a partir del compuesto de fórmula III:

La reacción a partir del compuesto de fórmula III y el reactivo etilmétálico, en disolvente aprótico, para sintetizar el compuesto de fórmula IV. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -78 y 200°C aproximadamente. El reactivo etilmétálico está presente entre 1 y 5 moles equivalentes. Preferiblemente, el reactivo etilmétálico es una o más formas EtMgBr, EtMgCl, o, EtLi. Más preferiblemente, el reactivo etilmétálico se combina con CuX o CuCN, que está presente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 equivalentes molares. El disolvente aprótico es uno o más de los siguientes: tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano, éter etílico y metil terbutil éter.

Síntesis del compuesto de fórmula VI a partir del compuesto de fórmula IV:

La reacción del compuesto de fórmula IV al compuesto de fórmula VI se lleva a cabo en disolvente con una sal o base. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre unos 50 y unos 200°C. La sal o base es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares. Preferiblemente, la sal se selecciona entre una o más de las siguientes: cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio y bromuro de magnesio. La base se selecciona entre una o más de las siguientes: hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio. El disolvente se selecciona de uno o más de N-metilpirrolidona, la N,N- dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano y 4-metil-2-pentanol.

Alternativamente, si R contiene insaturación, tales compuestos de fórmula IV eliminando primero el grupo R mediante catalizador metálico, y luego reacción de descarboxilación a una temperatura en el intervalo de 25 °C a 200 °C para dar un compuesto de fórmula VI. Preferiblemente, el disolvente se selecciona entre uno o más de los siguientes: tolueno, metil terbutil éter, N-metil pirrolidona, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido.

Síntesis del compuesto de fórmula VII a partir del compuesto de fórmula VI:

La reacción del compuesto de fórmula VI al compuesto de fórmula VII se lleva a cabo preferentemente en el disolvente 1 con TMSI, TMSBr, HBr, HCl o HI.

Alternativamente, el compuesto de fórmula VI se somete a apertura de anillo e hidrólisis en condiciones básicas, y en un disolvente 1 con MsCl, TsCl, o NsCl, para obtener compuestos de fórmula VII.

El disolvente 1 es uno o más de la N-metilpirrolidona, la N,N- dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, el sulfolano, el diclorometano, el acetonitrilo o los alcoholes hidrocarbonados C1- 20 . La hidrólisis básica utiliza hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio.

Síntesis del compuesto de fórmula IX a partir del compuesto de fórmula VII:

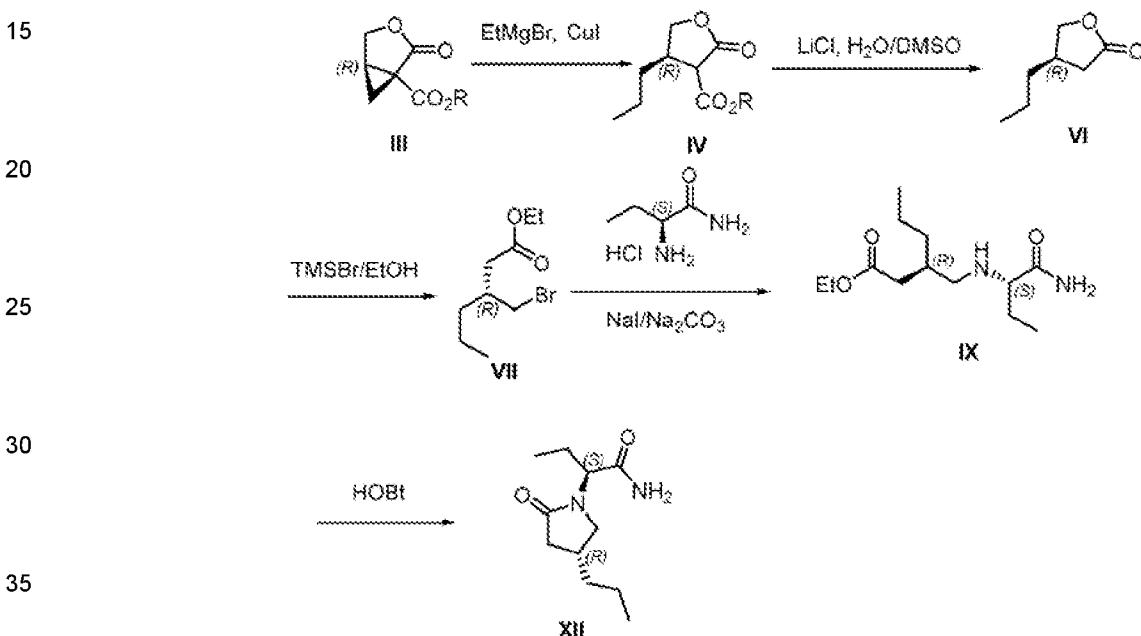
La reacción a partir del compuesto de fórmula VII y (S)-2-aminobutanamida o su sal, en disolvente, en condiciones básicas, a una temperatura en el intervalo de 25 °C a 200 °C para sintetizar el compuesto de fórmula IX. La base es de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares, la (S)-2-aminobutanamida o su sal es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes molares. Preferiblemente, la base se selecciona entre una o

más de las siguientes: hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico, t-butíxido sódico, tert-butíxido potásico, LDA, LiHMDS o NaHMDS. El disolvente se selecciona entre uno o más de N-metilpirrolidona, la N,N-dimetilformamida, el dimetilsulfóxido o el sulfolano.

5 Síntesis del compuesto de fórmula XII a partir del compuesto de fórmula IX:

La reacción del compuesto de fórmula IX, se lleva a cabo en un disolvente, a una temperatura comprendida entre 25 °C y 200 °C para sintetizar el compuesto de fórmula XII. Preferiblemente, se utiliza HOEt o 2-hidroxipiridina para promover la reacción. El disolvente se selecciona entre uno o varios de los siguientes: tolueno, metil isobutil cetona, xileno o clorobenceno.

En una realización particular ejemplar, las condiciones de reacción para cada paso de reacción son:



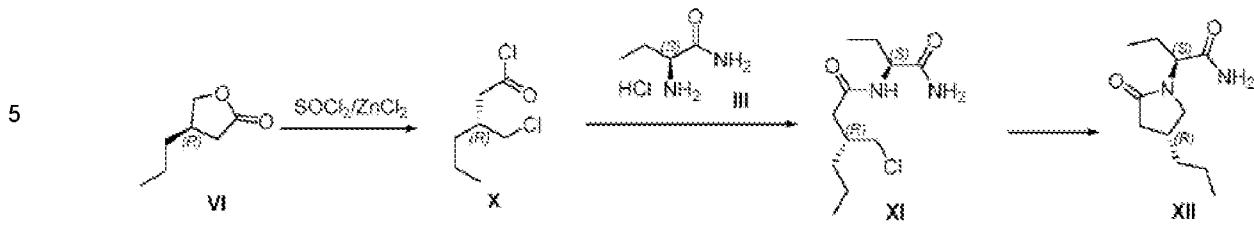
en el que R es un alquilo saturado o insaturado C1-20, o un alquilo-arilo C1 en el que el arilo no está sustituido.
 40 Preferentemente, en el que R es etilo.

El compuesto de fórmula III está disponible comercialmente, o el compuesto de fórmula III puede prepararse mediante la siguiente reacción:



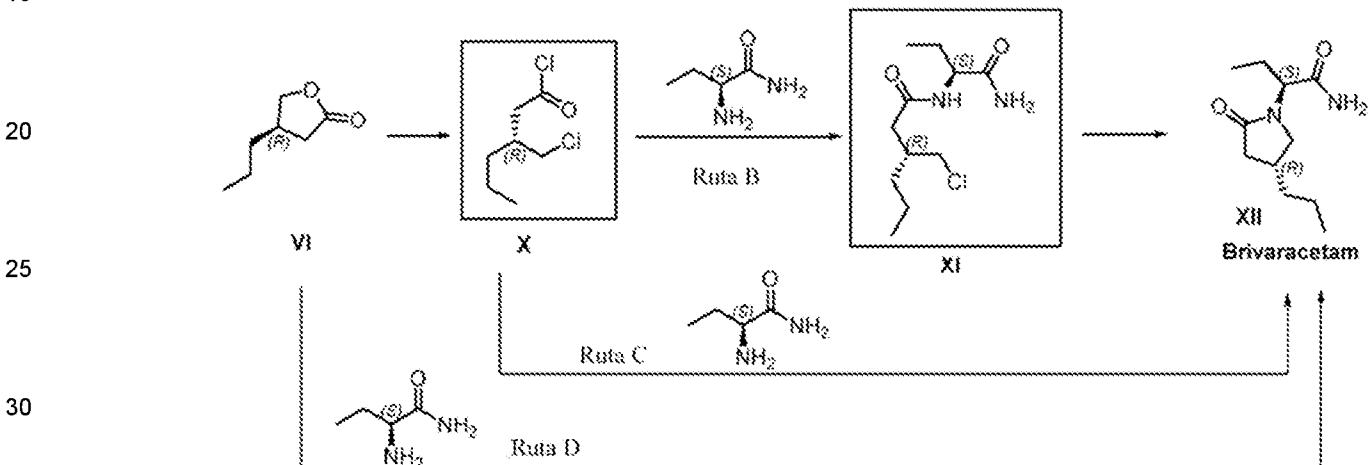
en el que R es un C1-20alquilo saturado o insaturado, o un C1alquil-arilo en el que el arilo no está sustituido. La temperatura a la que se lleva a cabo la reacción es preferiblemente del orden de 0°C a 100°C. La base está presente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares, el compuesto II está presente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en la que la base es una o más de sodio, potasio o sus bases correspondientes. Más preferentemente, la base es metóxido sódico, etoxido sódico, terc-butíxido sódico o tert-butíxido potásico. El disolvente se selecciona preferentemente entre uno o varios de los siguientes: metanol, propanol o isopropanol.

60 En una realización ejemplar de la presente invención, el brivaracetam es sintetizado siguiendo la ruta siguiente:



En una realización ejemplar de la presente invención, el brivaracetam es sintetizado utilizando las siguientes rutas alternativas:

15



35

Los compuestos de fórmula VII, IX, X, XI-b y XI mencionados anteriormente también forman parte de la presente invención.

Comparado con otros procesos para hacer brivaracetam, el método estereoselectivo 5 para la síntesis de brivaracetam de la presente invención tiene los siguientes beneficios:

40

Las materias primas están fácilmente disponibles y son baratas.

La purificación y el aislamiento del producto intermedio son fáciles, a veces mediante reacciones telescopicas sin purificación.

45

El centro quiral procede de materiales de partida quirales bien definidos. Se dispone fácilmente de material de alta calidad con una elevada pureza quiral. La pureza óptica se mantiene sustancialmente durante todo el proceso.

50

La pureza quiral del producto, brivaracetam, es muy alta. No es necesaria la purificación quiral por HPLC.

El rendimiento total del proceso aquí descrito es superior al de los procesos anteriores conocidos. El rendimiento total del compuesto brivaracetam es superior al 30% a partir del compuesto de fórmula I. En comparación, el rendimiento total de los procesos conocidos en el arte previo es de alrededor del 15-20%. Y el isómero no deseado no puede reciclarse y se convierte en un residuo que debe eliminarse.

55

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En los dibujos:

60

La Figura 1 muestra rutas de proceso para producir intermedios clave VI, que son realizaciones de la presente invención. Los procesos utilizan un material de partida de pool quiral comercial disponible y barato (compuesto I). El compuesto IV y el compuesto IV son compuestos nuevos.

65

La Figura 2 representa rutas de proceso para producir brivaracetam a partir del intermedio clave VI, que también son realizaciones de la presente invención. Nuestra síntesis (Ruta A) del brivaracetam comprende la fabricación de los intermedios del Compuesto VII y del Compuesto IX, ambos novedosos. El Br en el compuesto VII también

puede ser otro halógeno, como Cl o I, u OMs, OTs, ONs. El grupo Et en VII y IX puede ser H o C1-20 alquilo o C1alquil-ariilo en el que el arilo no está sustituido.

La Figura 3 representa rutas de proceso para producir brivaracetam a partir del intermedio clave VI, que también son realizaciones de la presente invención. Las rutas B y C son nuestras alternativas de síntesis al brivaracetam. El compuesto intermedio X y el compuesto XI son compuestos nuevos. La ruta D, que no es una realización de la invención, puede llevarse a cabo a alta temperatura y alta presión.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES ACTUALMENTE PREVISTAS

10 Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de (1S,5R)-2-oxo-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etilo (III)

15 Una mezcla de metóxido sódico (2,05 g, 38 mmol) y malonato de dietilo (6,3 mL, 42 mmol) en etanol (80 mL) se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió (R)-(-)-epiclorhidrina (2,7 mL, 35 mmol) gota a gota (durante 20 min) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a refluro durante 18 h. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente proporcionó material crudo, que se purificó por destilación al vacío para obtener el compuesto del título (1S,5R)-2oxo-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etilo como un aceite viscoso incoloro. Rendimiento 55%, ee 98%.

20 ¹H NMR (400MHz, CDCh) del compuesto del título: 54,33 (1H, dd), 4,23 (2H, q), 4,16 (1H, d), 2,73-2,75 (1H, m), 2,05 (1H, dd), 1,35 (1H, t), 1,28 (3H,t).

Ejemplo 2

Preparación de (4R)-4-propil-2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de etilo (IV)

25 30 A una suspensión agitada de Cui (9,5 g, 50 mmol) en THF anhídrico a -30 °C se añadió se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio en THF (1,0 M, 300 mL, 300 mmol). Remover a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió a la solución una disolución del compuesto III (20 g, 117 mmol) en THF anhídrico mediante cánula a -30 °C. Tras agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se calentó a -15 °C y se apagó con solución saturada de cloruro amónico. A la mezcla se le añadió agua (1 L) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación proporcionaron el producto IV crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando éter de petróleo/etilacetato (10:1) para obtener el compuesto IV del título.

35 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ4,52 (1H, dd), 4,27 (2H, q), 3,92 (1H, dd), 3,23 (1H, d), 2,96-3,03 (1H, m), 1,49-1,56 (2H, m), 1,27-1,35 (5H, m), 0,95 (3H,t).

$$[\alpha]^{23}_D = +22.6 \text{ (C=10, CHCl}_3\text{)}$$

Ejemplo 3

Preparación de (R)-4-propildihidrofurano-2(3H)-ona (VI)

40 45 El compuesto IV crudo (unos 117 mmol) y LiCl (14,7 g, 350 mmol) en DMSO/H₂O (400 mL/20 mL) se calentó durante 18 h a 140 °C. Una vez completada la reacción, se añadió agua (400 mL) a la solución a temperatura ambiente. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 X 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante destilación al vacío para obtener el compuesto del título (R)-4- propildihidrofurano-2(3H)-ona (rendimiento del 50%, rendimiento en 2 pasos) como un aceite incoloro.

50 55 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ4,42 (1H, dd), 3,92 (1H, dd), 2,52-2,65 (2H, m), 2,18 (1H, dd), 1,40-1,47 (2H, m), 1,40-1,47 (2H, m), 1,27-1,39 (2H, m), 0,94 (3H,t).

$$[\alpha]^{23}D = +3.9 \text{ (C=10, CHCl}_3\text{)}$$

60 Ejemplo 4

Preparación de (R)-3-(bromometil)hexanoato de etilo (VII)

65 Se añadió TMSBr (3,1 mL, 24 mmol) a una solución del compuesto VI (1,1 g, 7,8 mmol) y 2,5 ml de etanol en DCM seco (40 mL) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se le añadió solución de Na₂S2O₅ y agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando éter de petróleo/acetato de etilo (20:1) para obtener el compuesto del título 6, (R)-3-(bromometil)hexanoato de etilo como un aceite incoloro, con un rendimiento del 87%.

5

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) del compuesto del título: δ 3,42 (1H, dd), 3,33 (1H, dd), 2,50 (1H, dd), 2,42 (1H, dd), 1,74-1,80 (1H, m), 1,25-1,47 (4H, m), 0,95 (3H, t).

10

$$[\alpha]^{23}\text{D} = -3.8 \text{ (C=10, CHC13)}$$

Ejemplo 5

Preparación de (etil (R)-3-((S)-1-amino-a-oxobutan-2-il)amino)metil)hexanoato (IX) Clorhidrato de (S)-2-aminobutanamida (3,4g, 24,5 mmol), compuesto VII (2,83g, 20,4 mmol), Na_2CO_3 (7,78g, 73,4 mmol), y NaI (1,83g, 12,2 mmol) fueron añadidos a DMF (60 ml). La solución se agitó durante 18 h a 90 °C. Una vez completada la reacción, se añadió agua (100 mL) a la solución a temperatura ambiente. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando DCM/MeOH/TEA (100/1/1) para obtener el compuesto IX (R)-3-((S)-1-amino-a-oxobutan-2-il)amino)metil)hexanoato de etilo (rendimiento del 40%) como aceite amarillo.

20

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) del compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (brs, 1H), 5,86 (brs, 1H), 4,13 (q, 2H), 2,96 (t, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 1,78-2,10 (m, 1H), 1,56-1,75 (m, 2H), 1,24-1,48 (m, 7H), 0,85-1,03 (m, 6H).

Ejemplo 6

Preparación de brivaracetam (XII)

El compuesto IX (120 mg, 0,46 mmol) y HOEt (63 mg, 0,46 mmol) se añadieron a tolueno (1 ml). La solución se agitó durante 3 h a 90 °C. Una vez completada la reacción, se añadió solución saturada de Na_2CO_3 (50 mL) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando EA/TEA (100/1) para obtener el compuesto XII brivaracetam (41% de rendimiento, 98% ee) como sólido blanco.

35

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) del compuesto del título: δ 6,42 (brs, 1H), 5,69 (brs, 1H), 4,46 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 0,80-0,95 (m, 6H).

Ejemplo 7

Preparación de brivaracetam (XII)

El compuesto IX (435 mg, 1,73 mmol) y la 2-hidroxipiridina (82mg, 0,86 mmol) se añadieron a tolueno (4 ml). La solución se agitó durante 3 h a 90 °C. Una vez completada la reacción, se añadió solución saturada de Na_2CO_3 (50 mL) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando PE/EA/TEA (50/50/1) para obtener el compuesto XII brivaracetam (58% de rendimiento, 98% ee) como sólido blanco.

50

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) del compuesto del título δ 6,42 (brs, 1H), 5,69 (brs, 1H), 4,46 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 0,80-0,95 (m, 6H).

Ejemplo 8

Preparación de brivaracetam (XII)

El compuesto (S)-2-aminobutanamida clorhidrato (4,35 g, 31,5 mmol), el compuesto VII (5,0 g, 21,0 mmol), Na_2CO_3 (8,9 g, 84,0 mmol) y NaI (1,57 g, 10,5 mmol) se añadieron a DMF (50 ml). La solución se agitó durante 18 h a 90 °C. Una vez completada la reacción, se añadió agua (100 mL) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto bruto y la 2-hidroxipiridina (1,0 g, 10,5 mmol) se añadieron a tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 5 h. Una vez completada la reacción, se añadió solución saturada de Na_2CO_3 (100 mL) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Se purificó mediante cromatografía en columna

de gel de sílice utilizando PE/EA/TEA (50/50/1) para obtener el compuesto XII brivaracetam (rendimiento del 50%, ee del 98%) como sólido blanco.

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ 6,42 (brs, 1H), 5,69 (brs, 1H), 4,46 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H),
3,05 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4 H),
0,80- 0,95 (m, 6H)

Ejemplo 9

10 Preparación de cloruro de (R)-3-(clorometil)hexanoilo (X)

Se agitó a 55°C una disolución de cloruro de tionilo (20 mL), ZnCl₂ anhídrico (2,5 g, 18,3 mmol) y el compuesto de fórmula VI (12,0 g, 93,7 mmol). Una vez completada la reacción, los disolventes se evaporaron en vacío y el residuo se purificó por destilación al vacío para obtener el compuesto X del título como un aceite amarillo. Rendimiento 68%.

15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ 3,67 (1H, dd), 3,59 (1H, dd), 2,58 (1H, dd), 2,40 (1H, dd),
2,20-2,31 (1H, m), 1,25-1,53 (4H, m), 0,93 (3H, t).

$$[\alpha]^{23}_D = +2.9 \text{ (C=10, CHCl}_3\text{)}$$

20 Ejemplo 10

Preparación de cloruro de (R)-3-(clorometil)hexanoilo (X)

25 Se agitó a 85°C una solución de cloruro de tionilo (400 mL), ZnCl₂ anhídrico (40 g, 0,29 mol) y el compuesto de fórmula VI (188 g, 1,47 mol). Una vez completada la reacción por GC, el disolvente se evaporó en vacío y el residuo se purificó por destilación al vacío para obtener el compuesto titular X como un aceite amarillo. Rendimiento 63,5%.

30 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ 3,67 (1H, dd), 3,59 (1H, dd), 2,58 (1H, dd), 2,40 (1H, dd),
2,20-2,31 (1H, m), 1,25-1,53 (4H, m), 0,93 (3H, t).

$$[\alpha]^{23}_D = +2.9 \text{ (C=10, CHCl}_3\text{)}$$

35 Ejemplo 11

Preparación de (R)-N-((S)-1-amino-1-oxobutan-2-il)-3-(clorometil)hexanamida (XI)

El clorhidrato del compuesto (S)-2-aminobutanamida (1,67 g, 12 mmol) se añadió a DCM (60 ml). Se añadió TEA (2,43 g, 24 mmol) a la solución a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió a la solución el compuesto X (2,0 g, 10,8 mmol). Una vez completada la reacción, se añadieron a la solución agua (30 ml) y etanol (4 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico. La filtración y evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto del compuesto XI, con un rendimiento del 96,7%.

45 El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) del compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,20-6,45 (2H, m), 5,69 (1H, brs), 4,46 (1H, dd), 3,61 (2H, d), 2,23-2,42 (3H, m), 1,85-1,97 (1H, m), 1,62-1,75 (1H, m), 1,23-1,53 (4H, m), 0,97 (3H, t), 0,91 (3H, t).

$$[\alpha]^{25}_D = -23.7 \text{ (C=3, CH}_3\text{OH)}$$

50 Ejemplo 12

Preparación de brivaracetam (XII)

55 El producto bruto del compuesto XI (10,0 g, 40 mmol) se añadió a THF anhídrico (150 ml). Se añadió t-BuOK (5,6 g, 50 mmol) a la reacción y se enfrió a -30°C hasta que la TLC mostró que no quedaba material de partida. Una vez completada la reacción. Se añadió a la solución NH₄Cl saturado (50 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico. Filtración y evaporación del disolvente el producto bruto en un 93% de rendimiento. Se purificó por recristalización para obtener el producto de mayor pureza (HPLC quiral > 99,5%) como sólido blanco.

60 La ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) del compuesto del título es la siguiente: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,45 (brs, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4 H), 0,80-0,95 (m, 6H).

65

Ejemplo 13

Preparación de brivaracetam (**XII**)

El rendimiento total del compuesto brivaracetam es superior al 30% a partir del compuesto de fórmula I. En comparación, el rendimiento total de los procesos conocidos en el arte previo es de alrededor del 15-20%. Se añadió KOH (4,2 g, 75 mmol) a -10°C. Una vez completada la reacción, se añadió solución saturada de NH₄Cl (50 mL) para apagar la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La filtración y evaporación del disolvente proporcionó brivaracetam bruto en un 96% de rendimiento. El producto bruto se purificó por recristalización para obtener un producto de gran pureza (HPLC quiral > 99,5%) como sólido blanco.

10

¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) del compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,45 (brs, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 0,80-0,95 (m, 6H).

15

Ejemplo 14

Preparación de (R)-N-((S)-1-amino-1-oxobutan-2-il)-3-(clorometil)hexanamida (**XI**)

20

Clorhidrato del compuesto (S)-2-aminobutanamida (5,0 g, 36 mmol) y TEA (7,3 g, 72 mmol) se añadieron a THF (100 ml) a temperatura ambiente. Tras 30 min, se añadió el compuesto X (6,0 g, 32,5 mmol). Una vez completada la reacción, se añadió agua (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EA (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La filtración y evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto del compuesto **XI**, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente.

25

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ 6,20-6,45 (2H, m), 5,69 (1H, brs), 4,46 (1H, dd), 3,61 (2H, d), 2,23-2,42 (3H, m), 1,85-1,97 (1H, m), 1,62-1,75 (1H, m), 1,23-1,53 (4H, m), 0,97 (3H, t), 0,91 (3H, t).

30

$$[\alpha]^{25}_D = -23.7 \text{ (C=3, CH}_3\text{OH)}$$

Ejemplo 15

Preparación de brivaracetam (**XII**)

35

A una solución del producto bruto del compuesto XI del ejemplo 14 en THF anhidro (100 ml), se añadió t-BuOK (4,8 g, 43,2 mmol). La solución se agitó a 0°C. Una vez completada la reacción, se añadió solución saturada de NH₄Cl (50 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La filtración y evaporación del disolvente proporcionó brivaracetam crudo, que se purificó por recristalización en IPA/c para obtener un producto puro (HPLC quiral > 99,5%) como sólido blanco, con un rendimiento del 49% en 2 pasos.

40

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ 6,45 (brs, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 0,80-0,95 (m, 6H).

45

Ejemplo 16

Preparación de (R)-4-propildihidrofurano-2(3H)-ona (**VI**)

50

A una solución de metóxido sódico (2,05 g, 38 mmol) en etanol (80 mL) a 0°C, se añadió malonato de dietilo (6,3 mL, 42 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadió (R)-(-)-epiclorhidrina (2,7 mL, 35 mmol) gota a gota (durante 20 min) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 18 h. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente. Al residuo se le añadió agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto, que se purificó mediante destilación al vacío para obtener el compuesto **III** (1 S,5R)-2oxo-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etilo como un aceite viscoso incoloro. Rendimiento 55%, ee 98%.

55

A una suspensión agitada de CuI (9,5 g, 50 mmol) en THF anhidro a -30 °C se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio en THF (1,0 M, 300 mL, 300 mmol). Después de 1 h, se añadió por cánula una solución del compuesto **III** (20 g, 117 mmol) en THF anhidro a -30 °C. La mezcla de reacción se calentó a -15 °C antes de enfriarse con una solución saturada de cloruro amónico. A la mezcla se le añadió agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se obtuvo el producto bruto **IV**.

60

El producto bruto del compuesto **IV** (unos 117 mmol) y LiCl (14,7 g, 350 mmol) en DMSO/H₂O (400 mL/20 mL) se calentó durante 18 h a 140 °C. Una vez completada la reacción, se añadió agua (400 mL) a la solución a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 X 400mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Mediante filtración y evaporación del disolvente se obtuvo el producto bruto, que se purificó por destilación al vacío para obtener el compuesto del título VI (R)-4- propildihidrofurano-2(3H)-ona (rendimiento del 50%, rendimiento en 2 pasos) como un aceite incoloro.

5

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) del compuesto del título: δ 4,42 (1H, dd), 3,92 (1H, dd), 2,52-2,65 (2H, m), 2,18 (1H, dd), 1,40-1,47 (2H, m), 1,40-1,47 (2H, m), 1,27-1,39 (2H, m), 0,94 (3H,t).

10

$$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +3.9 \text{ (C=10, CHCl}_3)$$

Ejemplo 17

Preparación de (1S,5R)-2-oxo-3-oxabiciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de etilo (III)

15

Se disolvió metóxido sódico (2,0 kg, 37,03 mol) en etanol helado (44,5 kg) y se agitó durante 15 min. A la mezcla resultante se añadió malonato de dietilo (6,0 kg, 37,46 mol) a 10°C y se agitó a la misma temperatura durante 10 min. Se añadió (R)-(-)-epiclorhidrina (3,3 mL, 35,67 mol) gota a gota (durante 20 min) a temperatura ambiente. Tras reflux durante 2 h, se evaporó el disolvente. Al residuo se le añadió agua (19,3 kg) y se extrajo con acetato de etilo dos veces (17,0 kg y 12,0 kg). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . La filtración y evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto, que se purificó por destilación al vacío para obtener el compuesto III del título como un aceite incoloro viscoso. Rendimiento 50%, ee 98.5%.

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDC_3) del compuesto del título: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 4,33 (1H, dd), 4,23 (2H, q), 4,16 (1H, d), 2,73-2,75 (1H, m), 2,05 (1H, dd), 1,35 (1H, t), 1,28 (3H, t).

25

Ejemplo 18

Preparación de 4-isobutil-2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de (4R)-etilo (IV)

30

Se añadió Cul (108,3 g, 0,57 mol) a una suspensión agitada de bromuro de etil magnesio en 2-Me-THF (1,29 mol/kg, 2,44 kg, 3,14 mol) a -20 a - 30 °C. Tras 0,5 h, se añadió a -30 °C una solución del compuesto III (434 g, 2,55 mol) en 2- Me-THF anhidro. Tras 30 min, la mezcla de reacción se apagó con una solución saturada de cloruro amónico. La separación en capas proporcionó una solución del compuesto IV crudo en 2-Me-THF. Rendimiento 64%.

35

El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) para obtener el compuesto del título IV.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) del compuesto del título: δ 4,52 (1H, dd), 4,27 (2H, q), 3,92 (1H, dd), 3,23 (1H, d), 2,96-3,03 (1H, m), 1,49-1,56 (2H, m), 1,27-1,35 (5H, m), 0,95 (3H,t).

40

$$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +22.6 \text{ (C=10, CHCl}_3)$$

Ejemplo 19

Preparación de 4-isobutil-2-oxotetrahidrofuran-3-carboxilato de (4R)-etilo (IV)

45

Se añadió Cul (2,22 g, 11,70 mmol) a una suspensión agitada de bromuro de etil magnesio en 2-Me-THF (1,29 mol/kg, 63,51 g, 81,93 mmol) a -20 a -30 °C. Tras 0,5 h, se añadió a - 30 °C una solución del compuesto III (10,0 g, 58,52 mol) en 2-Me-THF anhidro. Después de 30 min, la reacción se apagó con solución saturada de cloruro amónico y el residuo se agitó durante 30 min. La separación en capas proporcionó una solución del compuesto IV bruto en 2-Me-THF. Rendimiento 87%.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) para obtener el compuesto del título IV.

55

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) del compuesto del título: δ 4,52 (1H, dd), 4,27 (2H, q), 3,92 (1H, dd), 3,23 (1H, d), 2,96-3,03 (1H, m), 1,49-1,56 (2H, m), 1,27-1,35 (5H, m), 0,95 (3H,t).

$$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +22.6 \text{ (C=10, CHCl}_3)$$

60

Ejemplo 20

Preparación del ácido (4R)-2-oxo-4-propiltetrahidrofuran-3-carboxílico

65

A una suspensión de producto bruto del compuesto IV en 2-Me-THF (del ejemplo 19) a 25-30°C, se añadió NaOH/H₂O (255 g/640 ml). Tras 2 h, la mezcla se lavó con acetato de etilo (1 L). El pH de la mezcla se ajustó a pH=1 con

HCl concentrado, y se extrajo con 2-Me-THF (2 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener el producto bruto. Rendimiento 99%.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5 100%.

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) de los compuestos del título δ10,57 (1H, brs), 54,54 (1H, dd), 3,95 (1H, dd), 3,30 (1H, d), 2,96-3,03 (1H, m), 1,39-1,76 (2H, m), 1,27-1,35 (2H, m), 0,95 (3H, t).

10 Ejemplo 21

Preparación de (R)-4-propildihidrofurano-2(3H)-ona (VI)

El producto bruto de ácido (4R)-2-oxo-4-propiltetrahidrofurano-3-carboxílico (del ejemplo 20) en tolueno se 15 calentó a 120 °C durante 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó por destilación al vacío para obtener el compuesto del título (R)-4-propildihidrofurano-2(3H)-ona (rendimiento del 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ4,42 (1H, dd), 3,92 (1H, dd), 2,52-2,65 (2H, m), 2,18 (1H, dd), 1,40-1,47 (2H, m), 1,40-1,47 (2H, m), 1,27-1,39 (2H, m), 0,94 (3H,t).

20 [α]²³_D = +3.9 (C=10, CHCl₃)

Ejemplo 22

25 Preparación de (R)-4-propildihidrofurano-2(3H)-ona (VI)

El producto bruto de ácido (4R)-2-oxo-4-propiltetrahidrofurano-3-carboxílico (del ejemplo 20) y tolueno (2 vol) se calentó a 120 °C durante 8 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se purificó mediante destilación al vacío para 30 obtener el compuesto del título (R)-4-propildihidrofurano-2(3H)-ona (rendimiento del 95%).

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ4,42 (1H, dd), 3,92 (1H, dd), 2,52-2,65 (2H, m), 2,18 (1H, dd), 1,40-1,47 (2H, m), 1,40-1,47 (2H, m), 1,27-1,39 (2H, m), 0,94 (3H,t).

35 [α]²³_D = +3.9 (C=10, CHCl₃)

Ejemplo 23

Preparación de cloruro de (R)-3-(clorometil)hexanoilo (X)

40 Se calentó a 85 °C una disolución de cloruro de tionilo (200 mL), ZnCl₂ anhídrico (10,6 g, 0,078 mol) y el compuesto de fórmula VI (100 g, 0,78 mmol). Una vez completada la reacción, los disolventes se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó por destilación al vacío para obtener el compuesto del título X como un aceite amarillo. Rendimiento 79,7%.

45 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ 3,67 (1H, dd), 3,59 (1H, dd), 2,58 (1H, dd), 2,40 (1H, dd), 2,20-2,31 (1H, m), 1,25-1,53 (4H, m), 0,93 (3H, t).

[α]²³_D = +2.9 (C=10, CHCl₃)

50 Ejemplo 24

Preparación de (R)-N-((S)-1-amino-1-oxobutan-2-il)-3-(clorometil)hexanamida (XI)

55 A una mezcla de clorhidrato de (S)-2-aminobutanamida (10,0 g, 72,5 mmol) y K₂CO₃ (25 g, 181,3 mmol) en CH₃CN (150 ml) a 0 °C, se añadió el compuesto X (14,6 g, 79,71 mmol). Una vez completada la reacción por TLC, los disolventes se evaporaron al vacío. Se añadió DCM (150 ml), agua (150 ml) y etanol (10 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico. Por filtración y evaporación del disolvente se obtuvo el compuesto XI en bruto, con un rendimiento del 96%.

60 El compuesto XI crudo se purificó por recristalización para obtener el producto de alta pureza como sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) del compuesto del título: 6,20-6,45 (2H, m), 5,69 (1H, brs), 4,46 (1H, dd), 3,61 (2H, d), 2,23-2,42 (3H, m), 1,85-1,97 (1H, m), 1,62-1,75 (1H, m), 1,23-1,53 (4H, m), 0,97 (3H, t), 0,91 (3H, t).

65 [α]²⁵_D = -23.7 (C=3, CH₃OH)

Ejemplo 25

Preparación de brivaracetam (XII)

5 A una solución del compuesto XI (2,0 g, 8 mmol) en DMF anhídrico (6 ml), se añadió KOH (670 mg, 12 mmol) por porciones a -15°C a -10°C. Una vez completada la reacción por HPLC, se apagó la reacción con 1N KCl. Se añadió salmuera (24 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (4 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico. La filtración y evaporación del disolvente dio brivaracetam crudo, con un rendimiento del 95%. La recristalización proporcionó el producto puro (HPLC quiral > 99,5%) en forma de una solución blanca sólida

10 1H NMR(400 MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ 6,45 (brs, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,25-2.40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 0,80- 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 26

Preparación de brivaracetam (XII)

20 A una mezcla de clorhidrato de (S)-2-aminobutanamida (8,0 g, 58 mmol) y PEG400 (3,5 g, 8,7 mmol) en DCM (120 ml) a -10°C, se añadieron porciones del compuesto X (11,7 g, 645 mmol) y KOH (17,9 g, 320 mmol). La reacción se agitó a 2 °C y se completó por TLC. Se añadió una solución de NH4Cl semisaturado. La mezcla se extrajo con DCM (3 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico. La filtración y evaporación del disolvente dio brivaracetam crudo, con un rendimiento del 95%. La recristalización proporcionó producto puro (HPLC quiral > 99%) como sólido blanco.

25 1H NMR (400MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ 6,45 (brs, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,25-2.40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 0,80- 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 27

Preparación de brivaracetam (XII)

30 A una mezcla de clorhidrato de (S)-2-aminobutanamida (2,5 g, 18 mmol) y TBAB (1,16 g, 3,6 mmol) en DCM (40 ml) a -10°C, se añadieron porciones del compuesto X (3,66 g, 20 mmol) y KOH (4,53 g, 81 mmol). La reacción se agitó a - 2°C hasta su finalización por TLC. Se añadió una solución de NH4Cl semisaturado. La mezcla se extrajo con DCM (3 X 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico. La filtración y evaporación del disolvente dio brivaracetam crudo, con un rendimiento del 83%. La recristalización proporcionó un producto puro (HPLC quiral > 99%) como sólido blanco.

35 40 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ 6,45 (brs, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,25-2.40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 0,80- 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 28

Preparación de brivaracetam (XII)

45 A una solución del compuesto XI (2,5 g, 10 mmol) y TBAB (161 mg, 0,5 mmol) en DCM anhídrico (20 ml), se añadió KOH (730 mg, 12 mmol) en dos porciones. La reacción se agitó de -15°C a -10°C hasta la finalización de la reacción por HPLC. Se añadió una solución saturada de NH4Cl. La mezcla se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄U anhídrico. La filtración y evaporación del disolvente dio brivaracetam crudo, con un rendimiento del 68%. La recristalización proporcionó un producto puro (HPLC quiral > 99,5%) como sólido blanco.

50 55 1H NMR(400 MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ 6,45 (brs, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,25-2.40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 0,80- 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 29

Preparación de brivaracetam (XII)

60 65 A una solución del compuesto XI (100 mg, 0,4 mmol) y PEG400 (24 mg, 0,06 mmol) en DCM anhídrico (1 ml), se añadió NaOH (32 mg, 0,8 mmol). La reacción se agitó entre -15°C y -10°C hasta la finalización de la reacción por HPLC. Se añadió una solución saturada de NH4Cl. La mezcla se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Por filtración y evaporación del disolvente se obtuvo brivaracetam, con un rendimiento del 87%.

5 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) del compuesto del título: δ 6,45 (brs, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 0,80- 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 30

10 Preparación de brivaracetam (**XII**)

A una mezcla del compuesto **XI** (100 mg, 0,4 mmol) y PEG400 (24 mg, 0,06 mmol) en CH_3CN anhidro (1 ml) se añadió KOH (45 mg, 0,8 mmol). La reacción se agitó entre -15°C y -10°C hasta la finalización de la reacción por HPLC. Se añadió una solución saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con DCM tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Por filtración y evaporación del disolvente se obtuvo brivaracetam, con un rendimiento del 86%.

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) del compuesto del título: δ 6,45 (brs, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 0,80- 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 31

25 Preparación de brivaracetam (**XII**)

25 A una solución del compuesto **XI** (100 mg, 0,4 mmol) y PEG400 (24 mg, 0,06 mmol) en acetona (1 ml) se añadió KOH (45 mg, 0,8 mmol). La mezcla se agitó entre -15°C y -10°C hasta la finalización de la reacción por HPLC. Se añadió una solución saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con DCM tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Por filtración y evaporación del disolvente se obtuvo brivaracetam, con un rendimiento del 90%.

35 El resultado del análisis ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) del compuesto del título es el siguiente: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,45 (brs, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,47 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,78-1,99 (m, 1H), 1,54-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 0,80-0,95 (m, 6H).

35 Ejemplo 32

Preparación de (R)-4-propildihidrofurano-2(3H)-ona (**VI**)

40 A una suspensión de Cui (9,5 g, 50 mmol) en THF anhidro a -30 °C se añadió gota a gota bromuro de etil magnesio en THF (1,0 M, 300 mL, 300 mmol). Después de 1 h, se añadió por cánula una solución del compuesto **III** (20 g, 117 mmol) en THF anhidro a -30 °C. Tras 30 min, la mezcla de reacción se calentó a - 15 °C y se apagó con solución saturada de cloruro amónico. A la mezcla se le añadió agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Por filtración y evaporación del disolvente se obtuvo el producto bruto **IV**.

45 El producto bruto del compuesto **IV** (unos 117 mmol) y LiCl (14,7 g, 350 mmol) en $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (400 mL/20 mL) se calentó a 140 °C durante 18 h. Una vez completada la reacción, se añadió agua (400 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 400mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Por filtración y evaporación del disolvente se obtuvo el producto bruto, que se purificó por destilación al vacío para obtener el compuesto del título **VI** (rendimiento del 50%, rendimiento en 2 pasos) como aceite incoloro.

55 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) del compuesto del título: δ 4,42 (1H, dd), 3,92 (1H, dd), 2,52-2,65 (2H, m), 2,18 (1H, dd), 1,40-1,47 (2H, m), 1,40-1,47 (2H, m), 1,27-1,39 (2H, m), 0,94 (3H,t). $[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +3.9$ ($\text{C}=10$, CHCl_3)

Ejemplo 33

60 Preparación del ácido (4R)-2-oxo-4-propiltetrahidrofuran-3-carboxílico

65 Se añadió Cul (2,24 g, 11,79 mmol) a una suspensión de bromuro de etil magnesio en 2-Me-THF (1,36 mol/kg, 64,85 g, 88,2 mmol) a -20 a -30 °C. Tras 0,5 h, se añadió a -30 °C una solución del compuesto **III** (10,0 g, 58,52 mol) en 2-Me-THF anhidro. Después de 30 min, la reacción se apagó con solución de 3N HCl. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24h. Las capas se separaron tras enfriarse a temperatura ambiente. La capa orgánica contenía el ácido (4R)-2-oxo-4-propiltetrahidrofuran-3-carboxílico crudo. Rendimiento 74%.

El ácido 4R)-2-oxo-4-propiltetrahidrofurano-3-carboxílico crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 100%.

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) del compuesto del título: δ 10,57 (1H, brs), 54,54 (1H, dd), 3,95 (1H, dd), 3,30 (1H, d), 2,96-3,03 (1H, m), 1,39-1,76 (2H, m), 1,27-1,35 (2H, m), 0,95 (3H, t).

Ejemplo 34

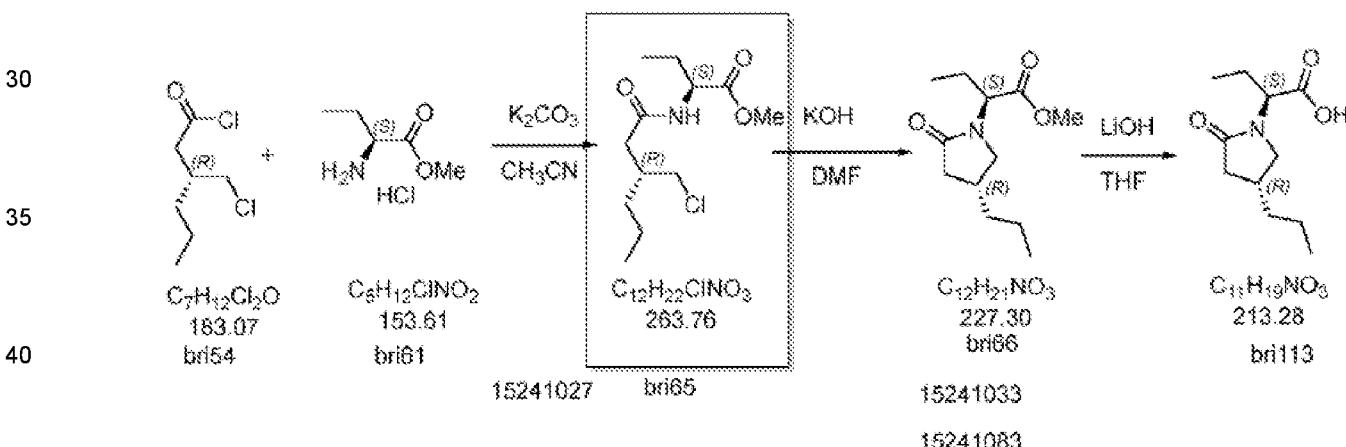
Preparación de (R)-4-propildihidrofurano-2(3H)-ona (VI)

10 Se añadió CuI (2,24 g, 11,79 mmol) a una suspensión de bromuro de etil magnesio en 2-Me-THF (1,36 mol/kg, 64,85 g, 88,2 mmol) a -20 a -30 °C. Tras 0,5 h, se añadió a -30 °C una solución del compuesto III (10,0 g, 58,52 mol) en 2-Me-THF anhidro. Tras 30 min, la reacción se apagó con solución saturada de cloruro amónico (50 ml). Se separaron las capas. Se añadió $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ (7 g/18 ml) a la capa orgánica a 25-30°C. Tras 2 h, se separaron las capas. El acuoso se extrajo con 2-Me-THF (50mL). A las capas orgánicas combinadas se les añadió HCl concentrado hasta pH=1. La mezcla se extrajo con 2-Me-THF dos veces. Se combinaron las capas orgánicas y se evaporó el disolvente. El residuo se calentó a 105°C durante 10h hasta completar la reacción 10. Por destilación al vacío se obtiene el compuesto del título (VI). (rendimiento del 75%).

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) del compuesto del título: δ 4,42 (1H, dd), 3,92 (1H, dd), 2,52-2,65 (2H, m), 2,18 (1H, dd), 1,40-1,47 (2H, m), 1,40-1,47 (2H, m), 1,27-1,39 (2H, m), 0,94 (3H,t).

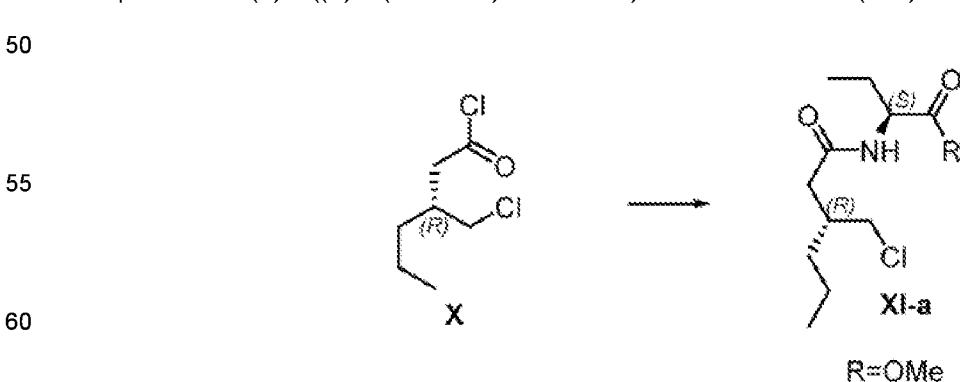
$$[\alpha]^{23}\text{D} = +3.9 (\text{C}=1\text{O}, \text{CHCl}_3)$$

25 En los dos ejemplos siguientes se describen algunos pasos del siguiente esquema:



Ejemplo 35

Preparación de (S)-2-((R)-3-(clorometil)hexanamido)butanoato de metilo (XI-a)



55 A una mezcla de clorhidrato de (S)-2-aminobutanoato de metilo (5,0 g, 32,6 mmol) y K_2CO_3 (11,2 g, 81,7 mmol) en acetona (100 ml) a 0°C, se añadió el compuesto X (6,28 g, 5 34,3 mmol). Una vez completada la reacción por TLC, los disolventes se evaporaron al vacío. Al residuo se le añadió DCM (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas.

La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Por filtración y evaporación del disolvente se obtuvo el compuesto XI-a bruto ($R=OMe$), que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando PE/EA (20/1) para obtener el compuesto del título XI-a ($R=OMe$, rendimiento del 70%).

5

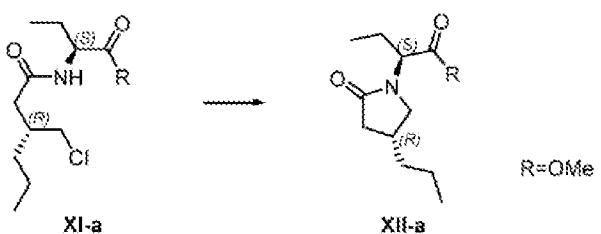
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ 6,24 (1H, d), 4,54 (1H, ddd), 3,72 (3H, s), 3,61 (2H, d), 2,23-2,42 (3H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 1,62-1,75 (1H, m), 1,23-1,53 (4H, m), 0,85-0,95 (6H, m).

Ejemplo 36

10

Preparación de (S)-2-((R)-2-oxo-4-propilpirrolidina-1-il)butanoato de metilo (XII-a, R=OMe)

15



20

A una solución del compuesto XI-a ($R=OMe$, 2,0 g, 7,6 mmol) en DMF anhídrico (6 ml), se añadió KOH (670 mg, 12 mmol) por porciones a -15°C a -10°C. Una vez completada la reacción por HPLC, se apagó la reacción 1N HCl. Se añadió salmuera (24 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (4 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico. La filtración y evaporación del disolvente dio el compuesto XII-a en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando PE/EA (15/1) para obtener el compuesto del título XII-a (65% de rendimiento).

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) del compuesto del título: δ 4,67 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,40 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,53 (dd, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 4H), 0,85-0,95 (m, 6H).

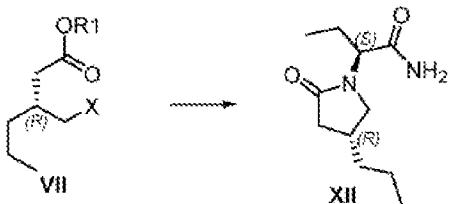
35

La invención no está limitada por las realizaciones descritas anteriormente, que se presentan únicamente a modo de ejemplo, sino que puede modificarse de diversas maneras dentro del ámbito de protección definido por las reivindicaciones de patente adjuntas.

REIVINDICACIONES

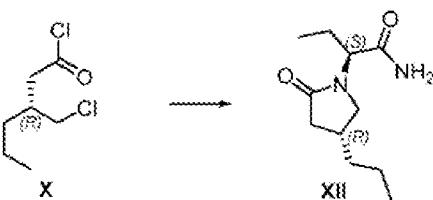
1. Un proceso para la preparación de brivaracetam XII

5 a) de VII



10

15 donde R1 es un C1-20 alquilo o un C1alquil-arilo saturado o insaturado en el que el arilo no está sustituido; y X es Cl, Br, I, OMs, OTs, ONs; o alternativamente,
b) del compuesto de fórmula X,



20

25

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula XII se prepara a partir del compuesto de fórmula IV,

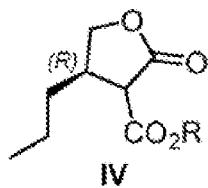
30

35

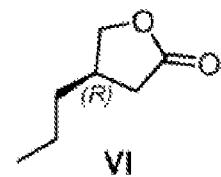
40 en el que R es un C1-20 alquilo o un C1alquil-arilo saturado o insaturado en el que el arilo no está sustituido,
45 en el que el procedimiento comprende las etapas de descarboxilación del compuesto de fórmula IV

50

para producir el compuesto de fórmula VI



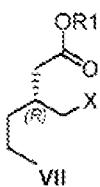
55



60

apertura en anillo del compuesto de fórmula VI para producir el compuesto de fórmula VII

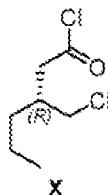
65



5

en el que R1 es un C1-20 alquilo o un C1alquil-ariilo saturado o insaturado en el que el arilo no está sustituido; y X es Cl, Br, I, OMs, OTs, ONs; o bien el compuesto de fórmula X

10



15

a continuación, convertir VII o X haciendo reaccionar con (S)-2-aminobutanamida o su sal o alquil (S)-2-aminobutanoato para producir el compuesto de fórmula XII.

20

3. El proceso de la reivindicación 2, en el que el compuesto de fórmula IV se convierte en el compuesto de fórmula VI como sigue:

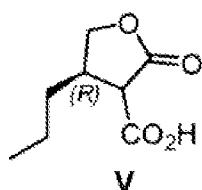
25



30

a) el compuesto de fórmula IV se convierte en el compuesto de fórmula VI en presencia de un disolvente y una sal o base; y en el que R es un Cl-20 alquilo saturado o insaturado; o bien

35

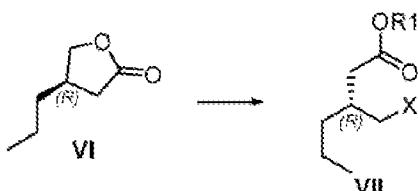


45

que a su vez se convierte en el compuesto de fórmula VI

4. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el procedimiento para la preparación de VII a partir de VI

50



comprende la etapa de

60

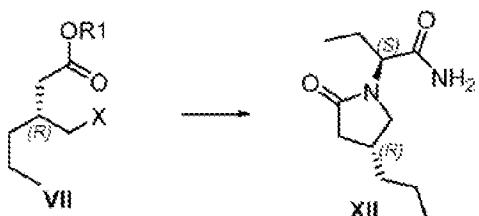
a) convertir el compuesto de fórmula VI en el compuesto de fórmula VII en presencia de un disolvente y TMSI, TMSBr, HBr, HCl o HI; o bien

b) apertura en anillo del compuesto de fórmula VI e hidrólisis en condiciones básicas en un disolvente, seguida de esterificación y reacción con cloruro de sulfonilo, en la que el cloruro de sulfonilo se selecciona del grupo formado por MsCl , TsCl y NsCl , para obtener el compuesto de fórmula VII;

donde R1 es un C1-20 alquilo o un C1alquil-ariilo saturado o insaturado en el que el arilo no está sustituido; y X es Cl, Br, I, OMs, OTs, u ONs.

5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento para la preparación de brivaracetam XII, comprende la realización de la alternativa a) de VII

10

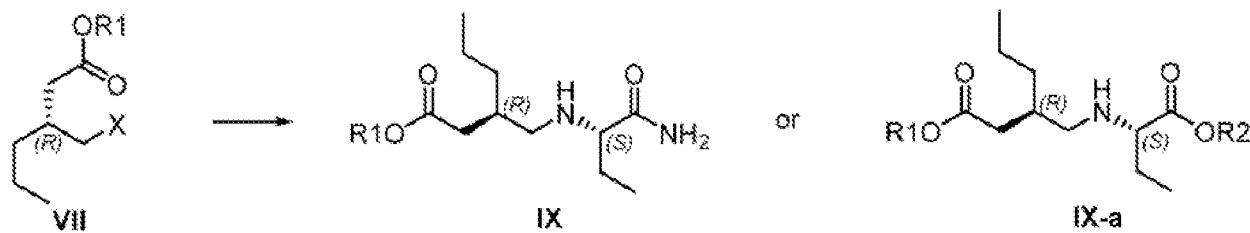


15

donde R1 es un C1-20 alquilo o un C1alquil-ariilo saturado o insaturado donde el arilo no está sustituido; y X es Cl, Br, I, OMs, OTs, ONs.

20 6. El proceso de la reivindicación 5

25



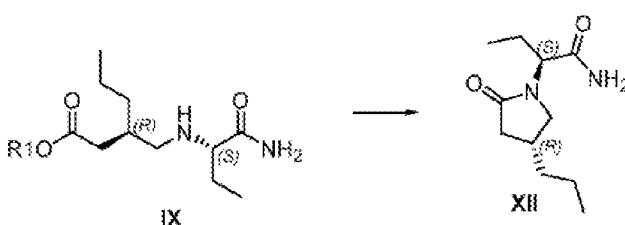
30

en el que el proceso comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con (S)-2- aminobutanamida o su sal o (S)-2-aminobutanoato de alquilo en un disolvente en condiciones básicas para producir el compuesto de fórmula IX o IX-a, en el que R1 es un C1-20 alquilo o un C1alquil-ariilo saturado o insaturado en el que el arilo no está sustituido; y R2 es un alquilo.

35

7. El proceso para la preparación de brivaracetam XII según la reivindicación 6, en el que el proceso comprende además la reacción de cierre de anillo

40

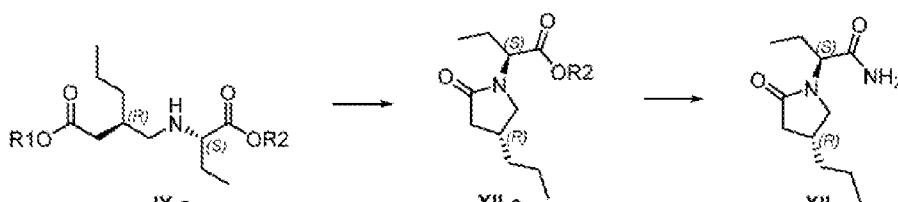


45

50

para producir brivaracetam XII; o

55



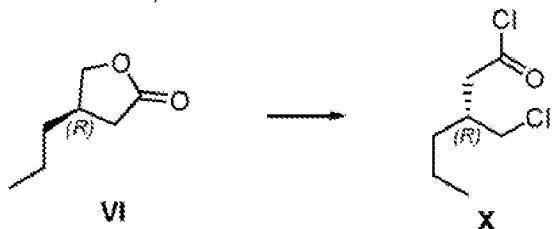
60

para producir brivaracetam XII,
donde R1 es un C1-20 alquilo o un C1alquil-ariilo saturado o insaturado donde el arilo no está sustituido; y R2 es un alquilo.

65

8. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el procedimiento comprende la preparación del compuesto de

fórmula X a partir del compuesto de fórmula VI,



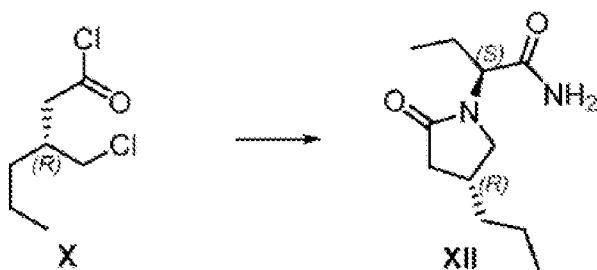
- 5

- 10

9. El proceso de la reivindicación 8, que comprende el paso de hacer reaccionar el compuesto de VI con SOC_2 y un catalizador de ácido de Lewis para producir el compuesto de fórmula X.

- 15

10. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento de fabricación del compuesto de fórmula XII (privaracetam) comprende llevar a cabo la alternativa b) a partir del compuesto de fórmula X

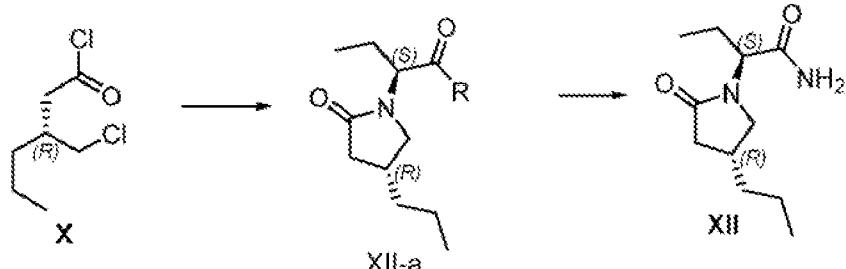


- 30

11. El proceso de la reivindicación 10, que comprende el paso de hacer reaccionar el compuesto de fórmula XII con alquilo (S)-2-aminobutanoato para producir el compuesto de fórmula XII-a, seguido de aminólisis o formación de hidrólisis/amida para producir el compuesto de fórmula XII (brivaracetam),

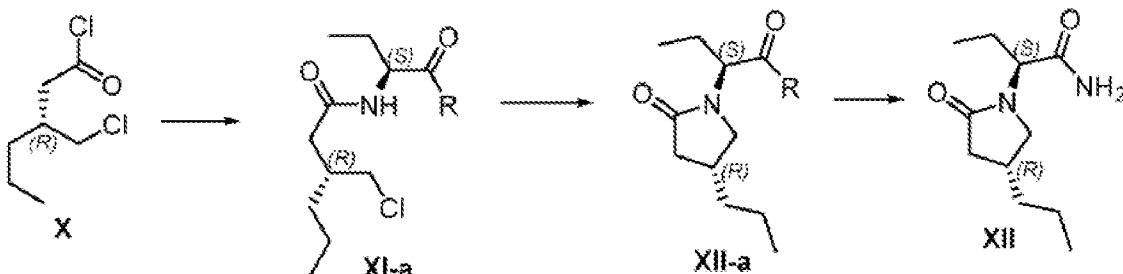
en la que R es NH₂, C₁-C₂₀ alcoxilo; si R es NH₂, XII-a es XII; o bien

- 35



- 45

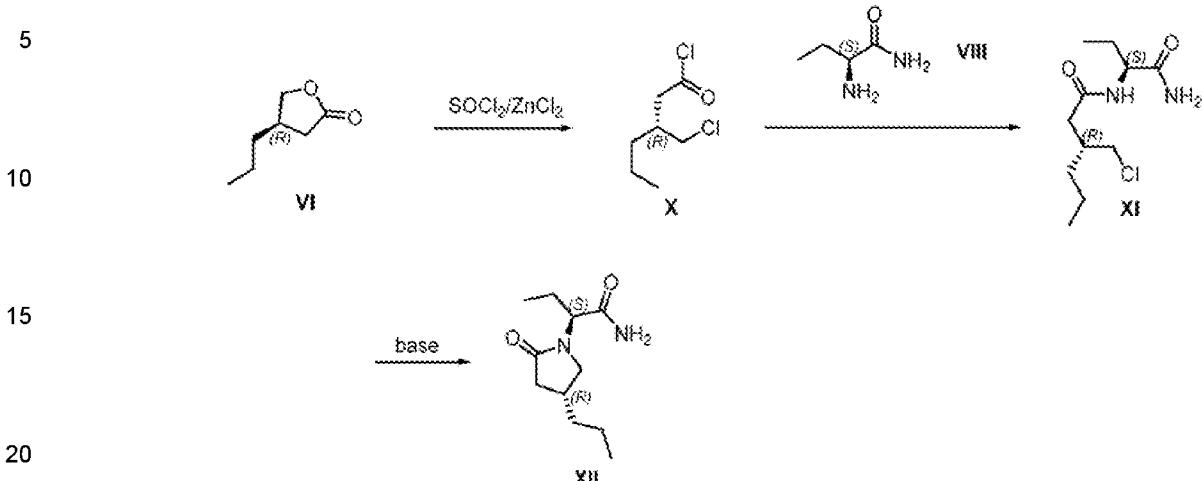
hacer reaccionar el compuesto de fórmula X con (S)-2-aminobutanamida o su sal para producir el compuesto de fórmula XI; y convertir el compuesto de fórmula XI en el compuesto de XII (brivaracetam); o bien hacer reaccionar el compuesto de fórmula X con (S)-2-aminobutanoato de alquilo para producir el compuesto de fórmula XI-a; y convertir el compuesto de fórmula XI-a en el compuesto de XII-a; luego convertir el compuesto de XII-a en XII



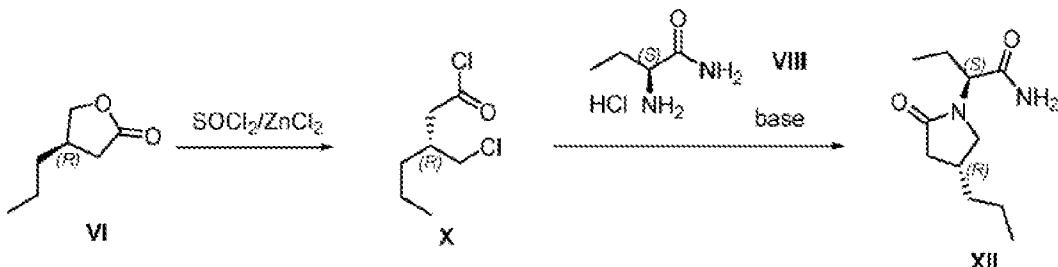
- 65

donde R es NH₂, C1-C20 alcoxilo; si R es NH₂, entonces XI-a es XI, y XII-a es XII.

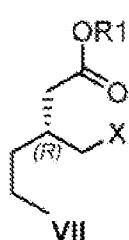
12. El procedimiento según la reivindicación 2, para la preparación del compuesto de fórmula XII (brivaracetam), que comprende las etapas de:



13. El procedimiento según la reivindicación 2, para la preparación del compuesto de fórmula XII (brivaracetam), que comprende las etapas de:

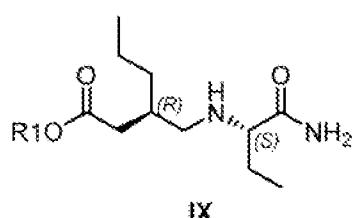


14. Un compuesto de fórmula VII:



donde R1 es H o un C1-20 alquilo o un C1alquil-ariilo saturado o insaturado o donde el arilo no está sustituido, y X es Cl, Br, I, OMs, OTs, Ons.

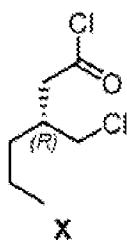
15. Un compuesto de fórmula IX:



en el que R1 es un C1-20 alquilo o un C1alquil-ariilo saturado o insaturado en el que el arilo no está sustituido.

16. Un compuesto de fórmula X

5



10

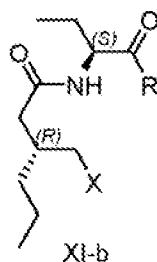
X

17. Un compuesto de fórmula XI-b:

15

20

25

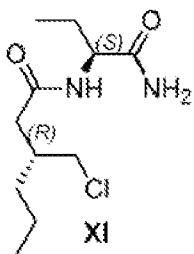


donde R es NH₂ o C1-C29 alcoxilo; y X es C1, Br, I, OMs, OTs, ONs.

30 18. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R es NH₂, y X es Cl

35

40



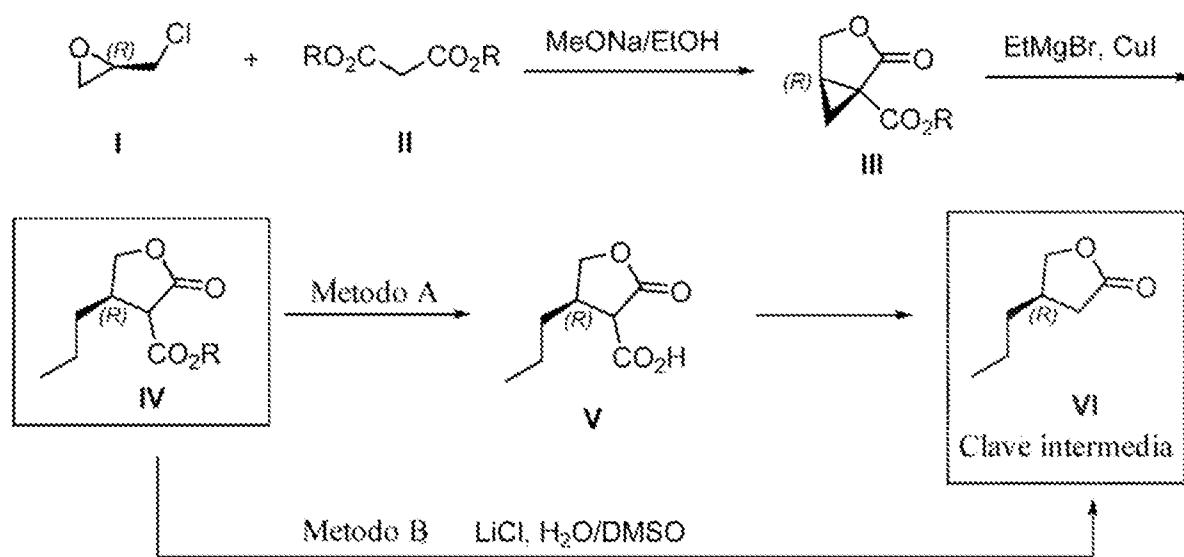


Figura 1

Ruta A

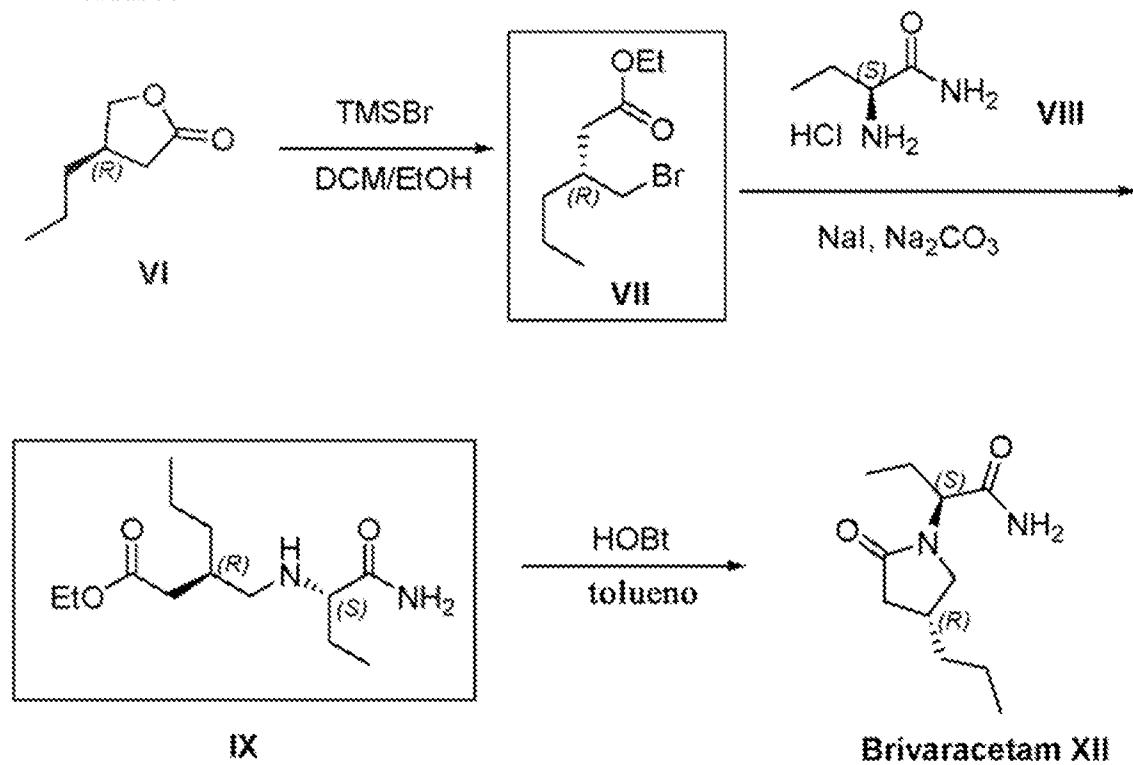


Figura 2

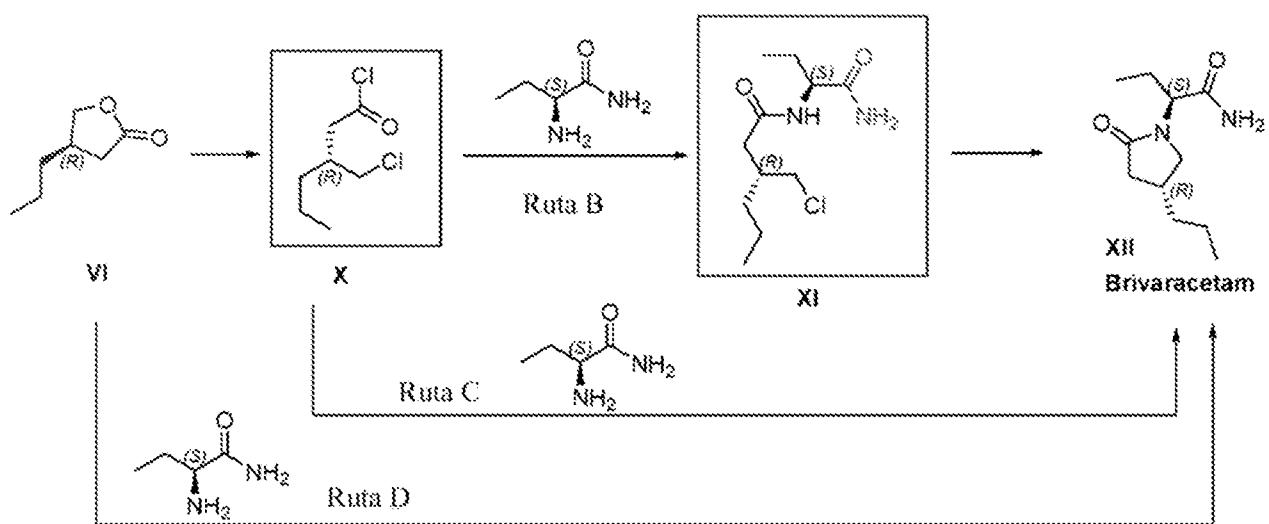


Figura 3