



Organización

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-25209

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO PIRROLIDIN-2-ONAS SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN 4 Y SUS USOS

53. CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 3 Y 40
311 122

71. SOLICITANTE UCB PHARMA, S.A

DOMICILIO BRUSELAS, BÉLGICA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 106.346



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-025209-00000-0000

Fecha: 2008-03-10 16:45:02 Dep. 2020 NUECREACION
Trá. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: UCB PHARMA, S.A Dirección: 60 Allée de la Recherche, B-1070, Bruselas, Bélgica Nacionalidad o Domicilio: Bélgica Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Célal ATES, Françoise LURQUIN, Yannick QUESNEL, Arnaud SCHULE. Dirección: 20, Avenue M. Maeterlinck, B-1348 Louvain-la-Neuve, BE; 38 rue Froide Bise, B-1495 Villers-la-Ville, BE; 5, route de l'Etat, B-1380 Lasne, BE; 39 Bte 15 Chaussée d'Alsemberg, B-1420 Braine-l'Alleud, BE (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Bélgica (Respectivamente).		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/008852 Fecha 12-09-2006 Publicación Internacional No WO 2007/031263 A1 Fecha 22-03-2007			
6 Título (54): PIRROLIDIN-2-ONAS SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN 4 Y SUS USOS			
7 Clasificación Internacional (51):			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	EP	15-09-2005	05020080.7
	EP	24-10-2005	05023133.1
9 Comprobante de pago No. 08 – 11.113. Fecha 07-03-2008			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$501.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 
C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

CO. DE.

AS.106346

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : -800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 11,113
FECHA : FEBRERO 11 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-025209- -00000-0000

Fecha: 2008-03-10 16:45:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114.

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	127822	08/02/2008	45,422,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2006/008852

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

UCB INTELLECTUAL PROPERTY
c/o UCB S.A.
Allée de la Recherche 60
a-1070 Brussels
BELGIQUEDate of mailing (day/month/year)
20 February 2008 (20.02.2008)Applicant's or agent's file reference
B0013_WOInternational application No.
PCT/EP2006/008852

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
12 September 2006 (12.09.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representativeName and Address
QUESNEL, Yannick
5, route de l'Etat
B-1380 Lasne
BelgiumState of Nationality
FRState of Residence
BE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residenceName and Address
QUESNEL, Yannick
Venelle des Charmes 9
B-1300 Wavre
BelgiumState of Nationality
FRState of Residence
BE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- | | |
|--|--|
| ☒ the receiving Office | ☒ the designated Offices concerned |
| ☐ the International Searching Authority | ☐ the elected Offices concerned |
| ☐ the International Preliminary Examining Authority | ☐ other: |

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Descloux Sylvaine

Facsimile No. +41 22 338 89 70

e-mail pt06.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 06

Form PCT/IB/306 (October 2005)

1/DJ9NCIA0

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
22 March 2007 (22.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/031263 A1(51) International Patent Classification:
C07D 207/26 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/EP2006/008852(22) International Filing Date:
12 September 2006 (12.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05020080.7 15 September 2005 (15.09.2005) EP
05023133.1 24 October 2005 (24.10.2005) EP(71) Applicant (for all designated States except US): UCB S.A.
[BE/BE]; 60 Allée de la Recherche, B-1170 Brussels (BE).

(72) Inventors; and

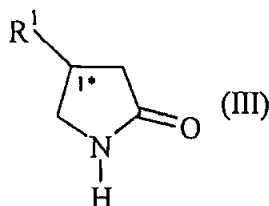
(75) Inventors/Applicants (for US only): ATEs, Célal
[BE/BE]; 20, Avenue M. Maeterlinck, B-1348 Lou-
vain-la-Neuve (BE). LURQUIN, Françoise [BE/BE];
38 rue Froide Bise, B-1495 Villers-la-Ville (BE). QUES-
NEL, Yannick [FR/BE]; 5, route de l'Etat, B-1380 Lasne
(BE). SCHULE, Arnaud [FR/BE]; 39 Bte 15 Chaussée
d'Alsemberg, B-1420 Braine-l'Alleud (BE).(74) Agent: UCB INTELLECTUAL PROPERTY; c/o UCB
S.A., Allée de la Recherche 60, a-1070 Brussels (BE).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

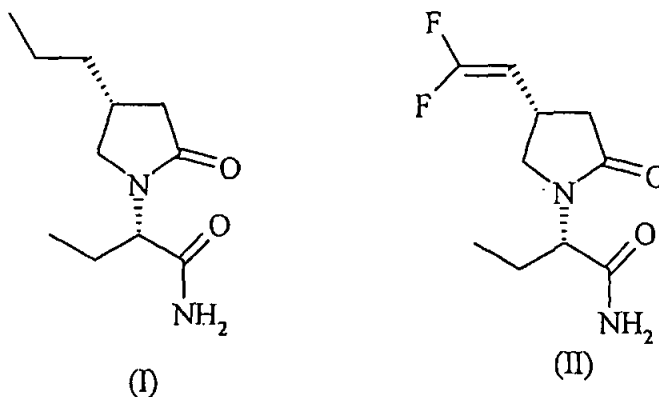
(54) Title: 4-SUBSTITUTED PYRROLIDIN-2-ONES AND THEIR USE

(57) Abstract: The present invention relates to optically enriched or substantially optically pure
4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III), and their uses for the synthesis of 2-oxo-pyrro-
lidin-1-yl derivatives.

4-SUBSTITUTED PYRROLIDIN-2-ONES AND THEIR USE

The present invention relates to 4-substituted-pyrrolidin-2-ones and their uses for the manufacture of 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives.

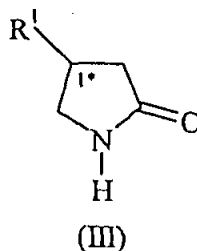
2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives, such as (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propyl-pyrrolidin-1-yl] butanamide (I) and (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]butanamide (II), known respectively under the international non propriety names of brivaracetam (I) and seletacetam (II), as well as their processes and uses as pharmaceuticals are described in the international patent application having publication number WO 01/62726. These derivatives are particularly suited for treating neurological disorders.



International patent applications published respectively under number WO 01/64637 and WO 03/014080 describe processes of manufacturing of 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives using pyrrolidine-2-ones.

We have now surprisingly found that optically enriched 4-substituted-pyrrolidin-2-ones or optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones may be used as starting materials for the synthesis of 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives.

In one aspect the present invention relates to optically enriched 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III),



CONFIRMATION COPY

wherein R^1 is ethyl, n-propyl, a C_{1-3} alkyl substituted by at least one halogen or a C_{2-4} alkenyl.

The term "alkyl", as used herein, is a group which represents saturated, monovalent hydrocarbon radicals having straight (unbranched), branched or cyclic moieties, or combinations thereof. Preferred alkyl comprises 1-3 carbons. Optionally, alkyl groups may be substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, alkoxy, ester, acyl, cyano, acyloxy, acid, amide or amino group. Preferred alkyl groups are methyl, ethyl, n-propyl, optionally substituted by at least one halogen atom.

The term "alkenyl" as used herein represents unsubstituted or substituted branched, unbranched or cyclic hydrocarbon radicals or combinations thereof having at least one double bond. Preferred alkenyl comprises 2 to 4 carbons. "Alkenyl" moieties may be optionally substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, alkoxy, ester, acyl, cyano, acyloxy, carboxylic acid, amide or amino group.

Preferred alkenyl is substituted by at least one halogen. More preferred alkenyl is substituted by at least two halogens. Most preferred alkenyl is 2,2-difluorovinyl.

The term "halogen", as used herein, represents an atom of fluorine, chlorine, bromine, or iodine. Preferred halogen is fluorine or bromine.

The term "hydroxy", as used herein, represents a group of formula -OH.

The term "alkoxy", as used herein, represents a group of formula $-OR^a$ wherein R^a is C_{1-4} alkyl as defined above

The term "acyl" as used herein, represents a group of formula R^bCO- , wherein R^b represents a C_{1-4} alkyl as defined above.

The term "ester", as used herein, represents a group of formula $-COOR^c$ wherein R^c represents a C_{1-4} alkyl as defined above.

The term "cyano" as used herein represents a group of formula -CN.

The term "acyloxy" as used herein represents a group of formula $-O-COR^d$, wherein R^d is a C_{1-4} alkyl as defined above or an aryl group.

The term "aryl" as used herein, represents an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, for example a phenyl.

The term "carboxylic acid" as used herein represents a group a group of formula $-COOH$.

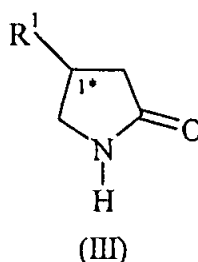
The term "amino group", as used herein, represents a group of formula $-NH_2$, NHR^e or NR^fR^e wherein R^e and R^f are alkyl groups as defined above in the specification.

The term "amide", as used herein, refers to a group of formula $-\text{NH}_2\text{-CO-}$, $-\text{NHR}^g$, or $-\text{NR}^g\text{R}^h\text{-CO}$, wherein R^g and R^h are alkyl groups as defined above in the specification.

Compounds of formula (III) have at least one stereogenic center in their structure which is indicated by (1*). The stereogenic center may be present in R or S configuration, said R and S notation being used in accordance with the rules described in Pure. Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

The expression "optically enriched" as used herein when referring to a particular compound means that more than 50%, preferably more than 75%, more preferably more than 85%, most preferably more than 94% of the compound has the stereogenic center indicated by (1*) in a given configuration (R) or (S).

In a preferred embodiment, the present invention relates to substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III),



wherein R^1 is ethyl, n-propyl, a C_{1-3} alkyl substituted by at least one halogen or a C_{2-4} alkenyl.

The expression "substantially optically pure" as used herein when referring to a particular compound means that at least 95%, preferably at least 96%, more preferably at least 97%, most preferably at least 98%, even most preferably at least 99% of the compound has the stereogenic center indicated by (1*) in a given configuration (R) or (S).

Optically enriched or substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones are particularly useful for the synthesis of 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives that may be used for the treatment, or used for the manufacture of a medicament for the treatment of various diseases.

Preferably, R^1 is n-propyl or a C_{2-4} alkenyl.

More preferably, R^1 is n-propyl or a C_{2-4} alkenyl, said C_{2-4} alkenyl being substituted by at least one halogen.

Most preferably, R^1 is n-propyl or a C_2 alkenyl, said C_2 alkenyl being substituted by at least one halogen.

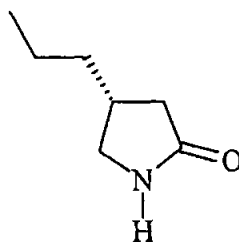
In a particular embodiment, R^1 is n-propyl or a C_2 alkenyl, said C_2 alkenyl being substituted by at least two halogens.

Best R^1 is n-propyl or 2,2-difluorovinyl.

Preferably, when R^1 is n-propyl, at least 95%, preferably at least 96%, more preferably at least 97%, most preferably at least 98%, even most preferably at least 99% of the compound of formula (III) has the stereogenic center indicated by (1*) in configuration (R).

Preferably, when R^1 is 2,2-difluorovinyl, at least 95%, preferably at least 96%, more preferably at least 97%, most preferably at least 98%, even most preferably at least 99% of the compound of formula (III) has the stereogenic center indicated by (1*) in configuration (S).

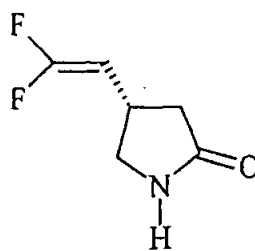
In a particular embodiment, the present invention relates to compound (R)-4-propyl-pyrrolidin-2-one of formula (IIIa):



(IIIa)

Preferably, compound (IIIa) is substantially optically pure.

In another particular embodiment, the present invention relates to compound (S)-4-(2,2-difluoro-vinyl)-pyrrolidin-2-one of formula (IIIb).



(IIIb)

20

Preferably, compound (IIIa) is substantially optically pure.

Substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones (IIIa) and (IIIb) are particularly useful for the synthesis respectively of brivaracetam (I) and seletracetam (II).

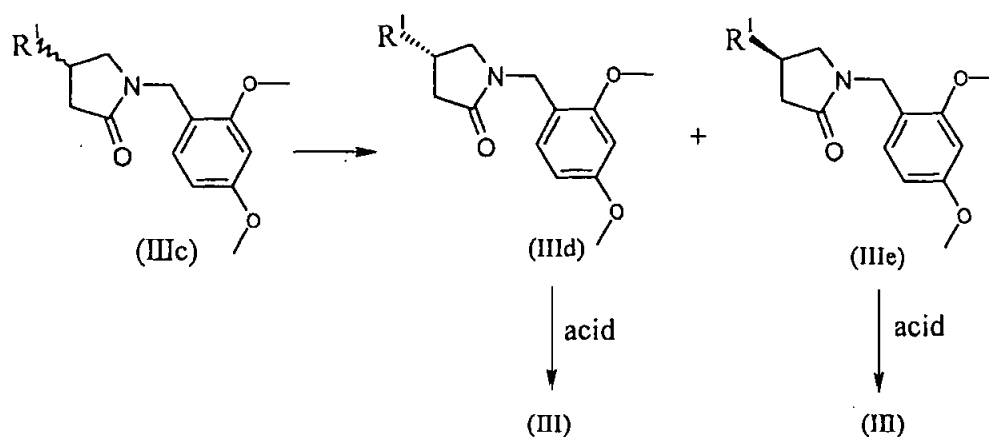
Substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III) may be obtained by chiral separation of corresponding racemic 4-substituted-pyrrolidin-2-ones. Preferably, such chiral separation is achieved on a stationary phase selected from the group consisting of CHIRALPAK® AD, CHIRALPAK® AD-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OJ, CHIRALCEL® OJ-H, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OG-H, CHIRALCEL® OB-H which are commercially available from Daicel Chemical Industries, Ltd. (Japan).

Separation of racemic 4-substituted-pyrrolidin-2-ones may be achieved with a variety of eluting solvents. Examples of eluting solvents are alkanes, alcohols and mixtures thereof. Usually, according to the present invention, mixtures of these solvents are used in a ratio which depends upon the type of column which is used and upon the 4-substituted-pyrrolidin-2-one to be separated.

Preferably, mixtures of alkanes/alcohols in a ratio 90/10, 85/15 or 50/50 are used depending on the 4-substituted-pyrrolidin-2-one to be separated. More preferably, the alkane is selected from n-hexane, 2-methyl-pentane, n-heptane, or mixtures thereof and the alcohol is selected from methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol or mixtures thereof. Preferred mixtures of alcohols are n-propanol/ethanol in a ratio of 75/25 or 50/50 and n-propanol/methanol in a ratio of 75/25 or 50/50.

Generally, the choice of solvent and of stationary phase will be apparent to the person skilled in the art depending on the substrate to be separated.

Alternatively, the separation step may occur on protected 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives, for example on 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives of general formula (IIIc), to afford protected substantially optically pure 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives of general formulae (IIIe) and (IIIe) which are subsequently deprotected to afford the desired substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III).



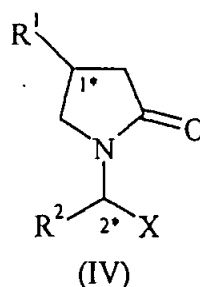
Separation of (IIIc) is generally achieved using a mixture alkane/alcohol in a ratio 50/50, preferably a mixture of hexane or heptane with ethanol, isopropanol or n-propanol in a ratio 50/50, most preferably with a mixture of heptane/isopropanol in a ratio 50/50.

Deprotection may occur by reacting 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives of general formulae (IIId) and (IIIe) with an acid, preferably trifluoroacetic acid, according to conventional methods known to the person skilled in the art.

A great variety of protecting groups may be used, the choice of which will be apparent to the skilled person in the art.

Racemic 4-substituted-pyrrolidin-2-ones may be prepared according to conventional methods known to the man skilled in the art, for example as described in Gouliaev A. H., Monster J. B., Vedso M., Senning A., Org. Prep. Proceed. Int. (1995), 27, 273-303 or in international patent application published under number WO 2005/054188.

In one aspect, the present invention concerns a process for the preparation of 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives of formula (IV)



wherein

R^1 is ethyl, n-propyl, a C_{1-3} alkyl substituted by at least one halogen or a C_{2-4} alkenyl;

R^2 is C_{1-4} alkyl or C_{2-4} alkenyl.

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

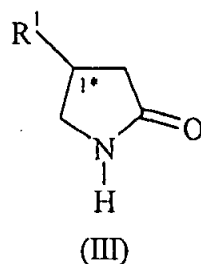
R^3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; and

R^5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

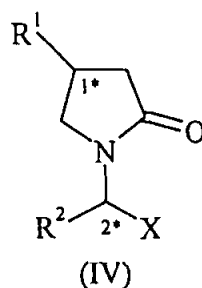
comprising reacting an optically enriched 4-substituted-pyrrolidin-2-one of formula (III),

7



wherein R^1 is ethyl, n-propyl, a C_{1-3} alkyl substituted by at least one halogen or a C_{2-4} alkenyl.

In a particular embodiment, the present invention concerns a process for the
5 preparation of 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives of formula (IV)



wherein

R^1 is ethyl, n-propyl, a C_{1-3} alkyl substituted by at least one halogen or a C_{2-4}
10 alkenyl;

R^2 is C_{1-4} alkyl or C_{2-4} alkenyl.

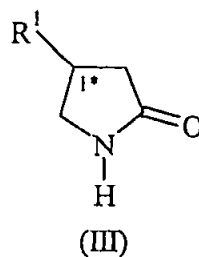
X is $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ or $-\text{CN}$;

R^3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

15 R^5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

comprising a reaction between an optically enriched 4-substituted-pyrrolidin-2-one
of formula (III),

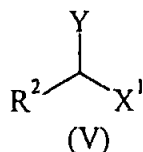


14

8

wherein R^1 is ethyl, n-propyl, a C_{1-3} alkyl substituted by at least one halogen or a C_{2-4} alkenyl,

with a compound of formula (V)



- 5 wherein
 R^2 is C_{1-4} alkyl or C_{2-4} alkenyl.
 X^1 is $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ or $-\text{CN}$;
 R^3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;
 R^4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;
10 R^5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; and

Y is a leaving group selected from halogen, sulfonate group or $-\text{N}_2^+$.

Preferably, the process for the preparation of 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives of formula (IV) according to the present invention comprises reacting a substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III).

- 15 The term "leaving group", as used herein, has the same meaning by the person skilled in the art (Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure – Third Edition by Jerry March, John Wiley and Sons Ed.; 1985 page 179) and represents a group which is part of and attached to a substrate molecule; in a reaction where the substrate molecule undergoes a displacement reaction (with for example a nucleophile), the
20 leaving group is then displaced.

The term "sulfonate group" as used herein represents a group of formula $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^i$ wherein R^i is an alkyl or an aryl as defined hereabove in the specification. Preferred sulfonate groups are methanesulfonate, *para*-toluenesulfonate group or trifluoromethanesulfonate.

- 25 Compound of formula (V) wherein Y is $-\text{N}_2^+$ may be generated *in situ* from the corresponding amino group, by reaction with NaNO_2 in the presence of an acid according to methods described, for example, in the following references: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 234; J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 1096; J. Am. Chem. Soc. 1990, 112(17), 6388; Helv. Chem. Acta, 1963, 46, 927 or according to any conventional methods known to
30 the person skilled in the art

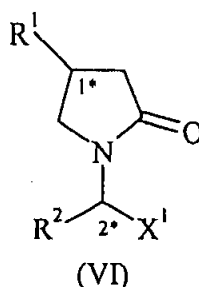
Reaction of compound (III) with compound (V) occurs in the presence of a base in a solvent. Preferred base is selected from the group consisting of potassium hydride, sodium

hydride, sodium methoxide, potassium methoxide, sodium isopropoxide, sodium tert-butoxide and potassium tert-butoxide.

Preferred solvent is selected from the group consisting of isopropanol, tert-butanol, dimethoxyethane and toluene.

5 The reaction generally occurs at a temperature comprised between 0 and 25°C.

Reaction of optically enriched or substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III) with compound of formula (V) usually affords compounds of formula (VI)



10

wherein

R^1 is ethyl, n-propyl, a C_{1-3} alkyl substituted by at least one halogen or a C_{2-4} alkenyl;

R^2 is C_{1-4} alkyl or C_{2-4} alkenyl.

15 X^1 is $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ or $-\text{CN}$;

R^3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; and

R^5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl.

20 In compounds (III), (IV), (V) and (VI) according to the present invention, preferably R^1 is n-propyl or a C_{2-4} alkenyl. More preferably, R^1 is n-propyl or a C_{2-4} alkenyl, said C_{2-4} alkenyl being substituted by at least one halogen. Most preferably, R^1 is n-propyl or a C_2 alkenyl, said C_2 alkenyl being substituted by at least one halogen. Particularly, R^1 is n-propyl or a C_2 alkenyl, said C_2 alkenyl being substituted by at least two halogens. Best R^1 is n-propyl or difluorovinyl.

25 Preferably, R^2 is a C_{1-4} alkyl. More preferably, R^2 is ethyl.

Preferably, X is $-\text{CONR}^3\text{R}^4$

Preferably, R^3 is hydrogen.

Preferably, R^4 is hydrogen.

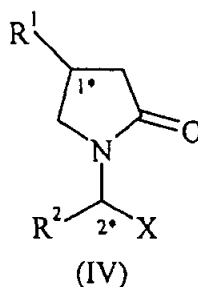
Preferably, X^1 is COOR^5 .

Preferably, R^5 is C_{1-4} alkyl. More preferably R^5 is methyl.

Preferably, according to the present invention, Y is halogen or a sulfonate group. More preferably, according to the present invention, Y is halogen. Most preferably, according to the present invention, Y is bromine.

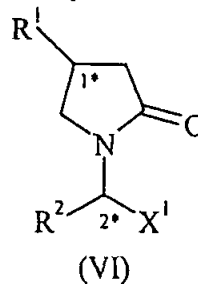
- 5 Using optically enriched or substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones presents the advantages of reducing the proportion of undesired stereoisomers of 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives (IV) and (VI) generated in the course of reaction, thereby increasing productivity of the overall process.

Advantageously, the process of preparation of 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives of
10 formula (IV) according to the present invention



wherein

- 15 X is $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, and R^3 and R^4 are hydrogen
further comprises ammonolysis of compounds of formula (VI),



wherein

X^1 is $-\text{COOR}^5$ and R^5 is C_{1-4} alkyl.

- 20 Preferably, R^5 is methyl.

The ammonolysis may be performed according to conditions described in international patent application n° WO 03/014080 or according to any other conventional method known to the person skilled in the art.

- 25 Compounds of formula (IV) and compounds of formula (VI) have at least two stereogenic centers in their structure which are indicated by (1*) and (2*). The stereogenic

centers may be present in R or S configuration, said R and S notation being used in accordance with the rules described in Pure. Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

Compounds of formula (IV) and compounds of formula (VI) may be independently a mixture of diastereoisomers.

5 Preferably, compounds of formula (IV) and compounds of formula (VI) are independently a mixture of epimers.

The term "epimers" as used herein, when referring to diastereoisomers, is defined as two diastereoisomers having only one stereogenic center in a different configuration one from another.

10 Most preferably compounds of formula (IV) and compounds of formula (VI) are independently a mixture of epimers with respect to stereogenic center (2*).

Said mixture may comprise the epimers in a ratio equal to 1. Advantageously, said mixture comprises epimers in a ratio different from 1.

15 Preferred epimer of compounds of formula (IV) and preferred epimer of compounds of formula (VI) is epimer having stereogenic center (2*) in (S) configuration.

In a particular embodiment, compounds of formula (IV) and compounds of formula (VI) according to the present invention are diastereoisomerically enriched.

20 The expression "diastereoisomerically enriched" as used herein when referring to a particular compound means that at least 95%, preferably at least 96%, more preferably at least 97%, most preferably at least 98%, even most preferably at least 99% of the compound has the stereogenic center indicated by (1*) in a given configuration (R) or (S) and that more than 50%, preferably more than 75%, more preferably more than 85%, most preferably more than 94% of the compound has the stereogenic center indicated by (2*) in a given configuration (R) or (S).

25 More preferably, compounds of formula (IV) and compounds of formula (VI) according to the present invention are substantially diastereoisomerically pure.

30 The expression "substantially diastereoisomerically pure" as used herein when referring to a particular compound means that at least 95%, preferably at least 96%, more preferably at least 97%, most preferably at least 98%, even most preferably at least 99% of the compound has the stereogenic center indicated by (1*) in a given configuration (R) or (S) and that at least 95%, preferably at least 96%, more preferably at least 97%, most preferably at least 98%, even most preferably at least 99% of the compound has the stereogenic center indicated by (2*) in a given configuration (R) or (S).

35 The ammonolysis may be performed on a mixture of diastereoisomers of compounds of formula (VI), on a mixture of epimers of compounds of formula (VI), on

diastereoisomerically enriched compounds of formula (VI) or on diastereoisomerically pure compounds of formula (VI).

Usually, ammonolysis of diastereoisomerically enriched compounds of formula (VI) affords diastereoisomerically enriched compounds of formula (IV).

5 Usually, ammonolysis of substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (VI) affords diastereoisomerically pure compounds of formula (IV).

Preferably, the ammonolysis is achieved on the mixture of epimers of compounds of formula (VI).

10 Generally, configuration of stereogenic center (1*) and configuration of stereogenic center (2*) of compounds of formula (IV) is the same as respectively stereogenic center (1*) and stereogenic center (2*) of compounds of formula (VI).

Substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (IV) and diastereoisomerically pure compounds of formula (VI) may be obtained respectively by separation of the mixture of diastereoisomers of compounds of formula (IV) or of
15 compounds of formula (VI), or alternatively by separation of respectively the mixture of epimers of compounds of formula (IV) or of compounds of formula (VI) by any conventional technique known to the man skilled in the art.

Preferably, said separation is achieved by chromatography, using either an achiral or a chiral stationary phase according to conventional methods known to the person skilled in
20 the art.

Diastereoisomerically enriched compounds of formula (IV) and diastereoisomerically enriched compounds of formula (VI) may be converted respectively to substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (IV) and substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (VI) according to conventional
25 techniques known to the person skilled in the art. This may be achieved for example by separation or recrystallisation according to conventional methods known to the person skilled in the art.

Preferably, substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (IV) and substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (VI) are obtained by
30 separation respectively of diastereoisomerically enriched compounds of formula (IV) and diastereoisomerically enriched compounds of formula (VI).

Thus, in a further aspect the process according to the present invention comprises a separation step.

35 Configuration of stereogenic center (1*) and configuration of stereogenic center (2*) of compounds of formula (IV) and of compounds of formula (VI) may be the same or

different. Preferred configuration of stereogenic center (2*) of compounds of formula (IV) and of compounds of formula (VI) is (S).

Most preferably, substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (IV) and substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (VI) have at least
5 95%, preferably at least 96%, more preferably at least 97%, most preferably at least 98%, even most preferably at least 99% of the stereogenic center indicated by (2*) in a configuration (S).

Substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (IV) and substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (VI) may undergo an
10 epimerisation to afford respectively a mixture of epimers of compounds of formula (IV) or of compounds of formula (VI) as defined here above. Said mixture of epimers may be further separated to afford substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (IV) or substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (VI).

Generally, according to the present invention, said epimerisation affords a mixture
15 of epimers. Usually, the ratio of epimers is less than 100, preferably less than 3, more preferably less than 2 and most preferably equal to 1.

Thus, the process according to the present invention preferably further comprises an epimerisation step.

Generally the epimerisation is achieved on the substantially diastereoisomerically
20 pure compound of formula (IV) or on the substantially diastereoisomerically pure compound of formula (VI) which has the stereogenic center (2*) in the undesired configuration.

Therefore, preferably, the epimerisation step is achieved on substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (IV) or on substantially
25 diastereoisomerically pure compounds of formula (VI) wherein the stereogenic center (2*) has configuration (R).

More preferably, said epimerisation is achieved on substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (IV) in which the stereogenic center (2*) has configuration (R).

Most preferably, said epimerisation is achieved on substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (IV), wherein X is $-\text{CONH}_2$, and in
30 which the stereogenic center (2*) has configuration (R).

Said epimerisation step may enable recycling of the undesired substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (IV) or of formula (VI), thereby reducing
35 waste on an industrial scale and thus increasing yield of production.

The epimerisation is generally achieved by reaction of a substantially diastereoisomerically pure compound of formula (IV) or a substantially diastereoisomerically pure compound of formula (VI) with a base in a solvent.

Usually, the base is selected from the group consisting of potassium hydride, sodium hydride, sodium methoxide, potassium methoxide, sodium isopropoxide, sodium tert-butoxide and potassium tert-butoxide.

When R^1 is a C_{2-4} alkenyl, the base is preferably sodium isopropoxide, sodium tert-butoxide and potassium tert-butoxide. These bases avoid the obtention of undesirable by-products which may result from the addition of the base to the C_{2-4} alkenyl.

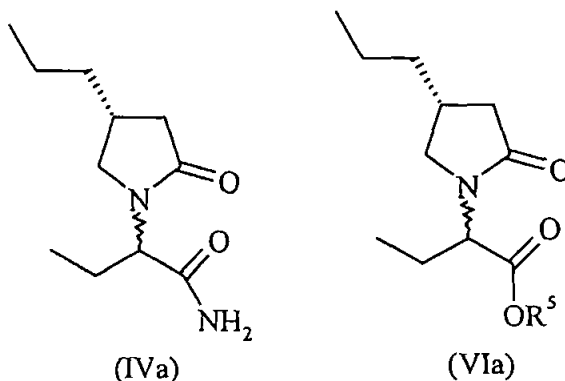
It has surprisingly been found that such an addition may occur, for example, when sodium methoxide or potassium methoxide are reacted with a compound of formula (IV) or a compound of formula (VI) wherein R^1 is a C_{2-4} alkenyl, particularly 2,2-difluorovinyl.

Preferred solvent is selected from the group consisting of isopropanol, tert-butanol, dimethoxyethane and toluene. More preferred solvent is isopropanol.

In a particular embodiment, the present invention concerns the use of optically enriched 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III) as synthetic intermediates.

In a further particular embodiment, the present invention concerns the use of substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III) as synthetic intermediates.

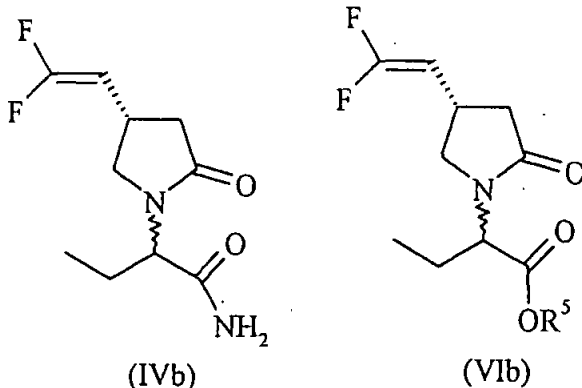
In another aspect, the present invention concerns the use of substantially optically pure or optically enriched 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III) for the synthesis of diastereoisomerically enriched compounds of formula (IVa) or (VIa).



25

In another aspect, the present invention concerns the use of substantially optically pure or optically enriched 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III) for the synthesis of diastereoisomerically enriched compounds of formula (IVb) or (VIb).

15



In compounds (VIa) and (VIb), R⁵ is as defined here above in the specification.

Particularly, the present invention concerns the use of 4-propyl-pyrrolidin-2-one for the synthesis of brivaracetam (I).

5 Preferably, the present invention concerns the use of optically enriched 4-propyl-pyrrolidin-2-one for the synthesis of brivaracetam (I).

More preferably, the present invention concerns the use of substantially optically pure 4-propyl-pyrrolidin-2-one for the synthesis of brivaracetam (I).

10 Most preferably, the present invention concerns the use of (R)-4-propyl-pyrrolidin-2-one for the synthesis of brivaracetam (I).

In another aspect, the present invention concerns the use of 4-(2,2-difluoro-vinyl)-pyrrolidin-2-one for the synthesis of seletracetam (II).

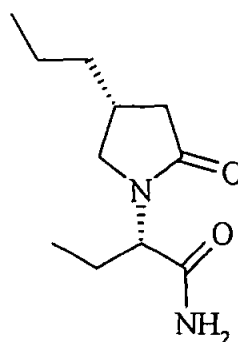
Preferably, the present invention concerns the use of optically enriched 4-(2,2-difluoro-vinyl)-pyrrolidin-2-one for the synthesis of seletracetam (II).

15 More preferably, the present invention concerns the use of substantially optically pure 4-(2,2-difluoro-vinyl)-pyrrolidin-2-one for the synthesis of seletracetam (II).

Most preferably, the present invention concerns the use of (S)-4-(2,2-difluoro-vinyl)-pyrrolidin-2-one for the synthesis of seletracetam (II).

20 In a particular embodiment, the present invention concerns a process for the preparation of brivaracetam (I)

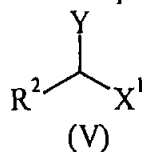
16



(I)

said process comprising reacting substantially optically pure (R)-4-propyl-pyrrolidin-2-one (IIIa).

- 5 In a further particular embodiment, the present invention concerns a process for the preparation of brivaracetam (I), said process comprising reaction of substantially optically pure (R)-4-propyl-pyrrolidin-2-one (IIIa) with a compound of formula (V),



wherein

Y is a leaving group selected from halogen, sulfonate group or $-N_2^+$,

- 10 R^2 is ethyl
 X^1 is $COOR^5$ and
 R^5 is a C_{1-4} alkyl.

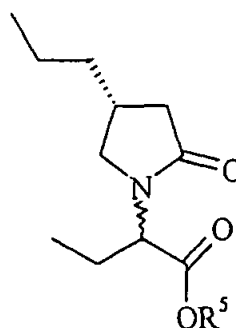
Preferably R^5 is methyl.

Preferably, according to the present invention, Y is halogen or a sulfonate group.

- 15 More preferably, according to the present invention, Y is halogen. Most preferably, according to the present invention, Y is bromine.

Preferably, the process of preparation of brivaracetam (I), further comprises ammonolysis of compound of formula (VIa)

17



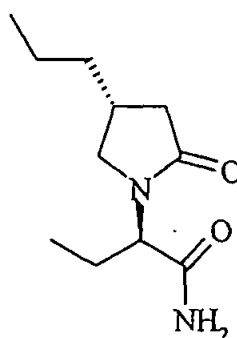
(VIa)

wherein

R⁵ is a C₁₋₄ alkyl

to afford a mixture of brivaracetam (I) and of compound (VII)

5



(VII)

In compound (VIa), R⁵ is preferably a methyl.

More preferably, the process of preparation of brivaracetam (I) further comprises a separation of brivaracetam (I) and of compound (VII) as defined here above.

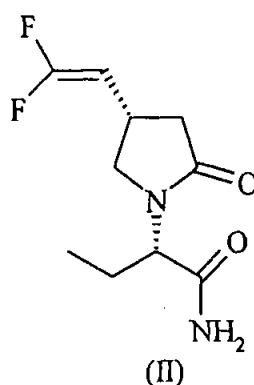
10 Most preferably, the process of preparation of brivaracetam (I) further comprises an epimerisation of compound of formula (VII) into a mixture of brivaracetam (I) and of compound of formula (VII) as defined here above, said epimerisation being followed by another separation step.

15 In an even more preferred embodiment, the process of preparation of brivaracetam (I) comprises iteration of said epimerisation and said another separation step.

In another particular embodiment, the present invention concerns a process for the preparation of seletracetam (II)

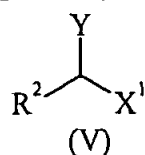
24

18



said process comprising reacting substantially optically pure (S)-4-(2,2-difluoro-vinyl)-pyrrolidin-2-one (IIIb).

- 5 In a further particular embodiment, the present invention concerns a process for the preparation of seletacetam (II), said process comprising reaction of substantially optically pure (S)-4-(2,2-(difluoro-vinyl)-pyrrolidin-2-one with a compound of formula (V),



wherein

Y is a leaving group selected from halogen, sulfonate group and $-N_2^+$

- 10 R^2 is ethyl

X^1 is $COOR^5$ and

R^5 is a C_{1-4} alkyl.

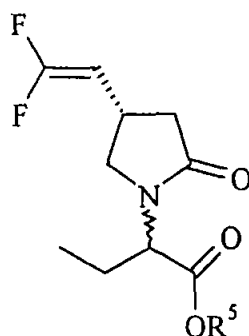
Preferably R^5 is methyl.

Preferably, according to the present invention, Y is halogen or a sulfonate group.

- 15 More preferably, according to the present invention, Y is halogen. Most preferably, according to the present invention, Y is bromine

Preferably, the process of preparation of seletacetam (II), further comprises amonolysis of compound of formula (VIb)

19



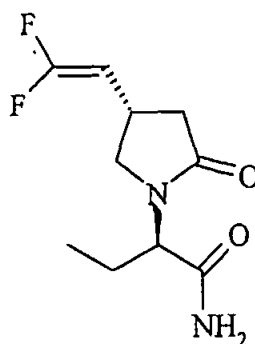
(VIb)

wherein

R⁵ is a C₁₋₄ alkyl

to afford a mixture of seletracetam (II) and of compound (VIII)

5



(VIII)

In compound (VIb), R⁵ is preferably a methyl.

More preferably, the process of preparation of seletracetam (II) further comprises a separation of seletracetam (II) and of compound of formula (VIII) as defined here above.

10 Most preferably, the process of preparation of seletracetam (II) further comprises an epimerisation of compound of formula (VIII) into a mixture of seletracetam (I) and compound of formula (VIII) as defined here above, said epimerisation being followed by another separation step.

15 In an even more preferred embodiment, the process of preparation of seletracetam (II) comprises iteration of said epimerisation and said another separation step.

EXAMPLES

The following examples are provided for illustrative purposes only and are not intended, nor should they be construed, as limiting the invention in any manner. Those

skilled in the art will appreciate that routine variations and modifications of the following examples can be made without exceeding the spirit or scope of the invention.

Characterization of compounds of examples 1 and 2 is achieved using the following techniques and conditions:

5 *NMR spectra* are recorded on a Bruker AC 250 Fourier Transform NMR Spectrometer fitted with an Aspect 3000 computer and a 5mm $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ dual probehead or Bruker DRX 400 FT NMR fitted with a SG Indigo² computer and a 5 mm inverse geometry $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ triple probehead. The compound is studied in DMSO- d_6 (or CDCl_3) solution at a probe temperature of 313 K or 300 K and at a concentration of 20
10 mg/ml. The instrument is locked on the deuterium signal of DMSO- d_6 (or CDCl_3). Chemical shifts are given in ppm downfield from TMS taken as internal standard.

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analyses are performed using one of the following systems:

- an Agilent 1100 series HPLC system mounted with an INERTSIL ODS 3 C18, DP
15 5 μm , 250 X 4.6 mm column. The gradient ran from 100 % solvent A (acetonitrile, water, H_3PO_4 (5/95/0.001, v/v/v)) to 100 % solvent B (acetonitrile, water, H_3PO_4 (95/5/0.001, v/v/v)) in 6 min with a hold at 100 % B of 4 min. The flow rate is set at 2.5 ml/min. The chromatography is carried out at 35 °C.

- a HP 1090 series HPLC system mounted with a HPLC Waters Symetry C18, 250
20 X 4.6 mm column. The gradient ran from 100 % solvent A (MeOH, water, H_3PO_4 (15/85/0.001M, v/v/M)) to 100 % solvent B (MeOH, water, H_3PO_4 (85/15/0.001 M, v/v/M)) in 10 min with a hold at 100 % B of 10 min. The flow rate is set at 1 ml/min. The chromatography is carried out at 40 °C.

Mass spectrometric measurements in LC/MS mode are performed as follows:

25 *HPLC conditions*

Analyses are performed using a WATERS Alliance HPLC system mounted with an INERTSIL ODS 3, DP 5 μm , 250 X 4.6 mm column.

The gradient ran from 100 % solvent A (acetonitrile, water, TFA (10/90/0.1, v/v/v))
to 100 % solvent B (acetonitrile, water, TFA (90/10/0.1, v/v/v)) in 7 min with a hold at 100
30 % B of 4 min. The flow rate is set at 2.5 ml/min and a split of 1/25 is used just before API source.

MS conditions

Samples are dissolved in acetonitrile/water, 70/30, v/v at the concentration of about 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$. API spectra (+ or -) are performed using a FINNIGAN (San Jose, CA, USA)

LCQ ion trap mass spectrometer. APCI source operated at 450 °C and the capillary heater at 160 °C. ESI source operated at 3.5 kV and the capillary heater at 210 °C.

Mass spectrometric measurements in DIP/EI mode are performed as follows: samples are vaporized by heating the probe from 50 °C to 250 °C in 5 min. EI (Electron Impact) spectra are recorded using a FINNIGAN (San Jose, CA, USA) TSQ 700 tandem quadrupole mass spectrometer. The source temperature is set at 150 °C.

Mass spectrometric measurements on a TSQ 700 tandem quadrupole mass spectrometer (Finnigan MAT, San Jose, CA, USA) in GC/MS mode are performed with a gas chromatograph model 3400 (Varian, Walnut Creek, CA, USA) fitted with a split/splitless injector and a DB-5MS fused-silica column (15 m x 0.25 mm I.D., 1 µm) from J&W Scientific (Folsom, CA, USA). Helium (purity 99.999 %) is used as carrier gas. The injector (CTC A200S autosampler) and the transfer line operate at 290 and 250 °C, respectively. Sample (1 µl) is injected in splitless mode and the oven temperature is programmed as follows: 50 °C for 5 min., increasing to 280 °C (23 °C/min) and holding for 10 min. The TSQ 700 spectrometer operates in electron impact (EI) or chemical ionization (CI/CH₄) mode (mass range 33 - 800, scan time 1.00 sec). The source temperature is set at 150 °C.

Specific rotation is recorded on a Perkin-Elmer 341 polarimeter. The angle of rotation is recorded at 25 °C on 1 % solutions in MeOH. For some molecules, the solvent is CH₂Cl₂ or DMSO, due to solubility problems.

Melting points are determined on a Büchi 535 or 545 Tottoli-type fusionometre, and are not corrected, or by the onset temperature on a Perkin Elmer DSC 7.

Preparative chromatographic separations are performed on silicagel 60 Merck, particle size 15-40 µm, reference 1.15111.9025, using Novasep axial compression columns (80 mm i.d.), flow rates between 70 and 150 ml/min. Amount of silicagel and solvent mixtures as described in individual procedures.

Preparative Chiral Chromatographic separations are performed on a DAICEL CHIRALPAK® AD 20 µm, 100*500 mm column using an in-house build instrument with various mixtures of lower alcohols and C₅ to C₈ linear, branched or cyclic alkanes at ± 350 ml/min. Solvent mixtures as described in individual procedures.

Characterization of compounds of examples 3 and 4 is achieved using the following techniques and conditions:

NMR spectra are recorded on a Bruker 400 MHz spectrometer as solutions in deuterated chloroform (CDCl₃). Chemical shifts are expressed in parts per million (ppm, δ) downfield from tetramethylsilane and are referenced to the deuterated solvent (CDCl₃).

¹H NMR data were reported in the order of chemical shift, multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; app, apparent and/or multiple resonance), coupling constant (*J*) in hertz (Hz) and number of protons.

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) spectra are recorded on an Alliance Waters 2695 equipped with a Sunfire C18 (3.5 μ m 2.1x150mm) column. GRAD 90/10 is a gradient method in which the gradient ran from starting solvents composition (solvent A (H₂O, 80% v/v), solvent B (CH₃CN, 10% v/v) and solvent C (H₂O + 1% H₃PO₄ v/v, 10% v/v) to the final solvent composition (solvent A (H₂O, 0% v/v), solvent B (CH₃CN, 90% v/v) and solvent C (H₂O + 1% H₃PO₄ v/v, 10% v/v)) in 10 minutes and it is followed by a re-equilibration period of 5 minutes in the starting solvents composition. ISO80 in an isocratic method in which the composition of the eluent is : solvent A (H₂O + 1% H₃PO₄ v/v, 80 % v/v) and solvent B (CH₃CN + 1% H₃PO₄ v/v, 20 % v/v). ISO85 in an isocratic method in which the composition of the eluent is : solvent A (H₂O + 1% H₃PO₄ v/v, 85 % v/v) and solvent B (CH₃CN + 1% H₃PO₄ v/v, 15 % v/v).

Gas chromatography spectra are recorded on an Agilent 6890 series equipped with an Altech GC DB-5MS (15mx0.25mm) column.

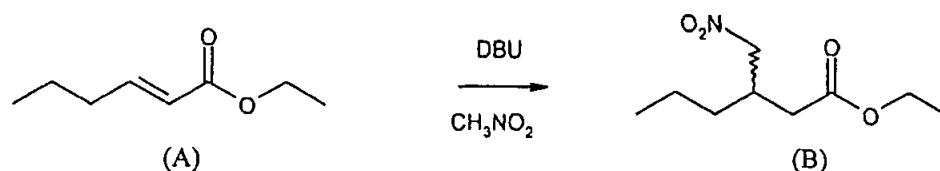
Mass spectroscopy (MS) : API spectra were performed using a FINNIGAN (San Jose, CA, USA) LCQ ion trap mass spectrometer. APCI source operated at 450°C and the capillary heater at 160°C. The ESI source operated at 3.5 kV and the capillary heater at 210°C.

Melting points are recorded on a DSC Perkin Elmer Pyris 1.

Example 1-Synthesis of substantially optically pure (R)- and (S)-4-propyl--pyrrolidin-2-ones (IIIa) and (IIIg)

1.a. Synthesis of 3-nitromethyl-hexanoic acid ethyl ester (B)

25



To a stirred solution of hex-2-enoic acid ethyl ester (A) (450g, 3.164mol, 1eq) in nitromethane (858ml, 15.822 mol, 5 eq) cooled at 0°C, is added dropwise, under nitrogen, 481.8g (3.164 mol, 1eq.) of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU). The reaction mixture is allowed to react at room temperature for 3h and is quenched with a 6M aqueous hydrogen chloride solution to obtain pH = 4. The solution is extracted with diethyl ether (500ml + 2 x 300ml). The organic layers are dried with MgSO₄, filtered and concentrated to obtain an oil residue (672.13g, HPLC purity = 78.9%) which is purified by liquid

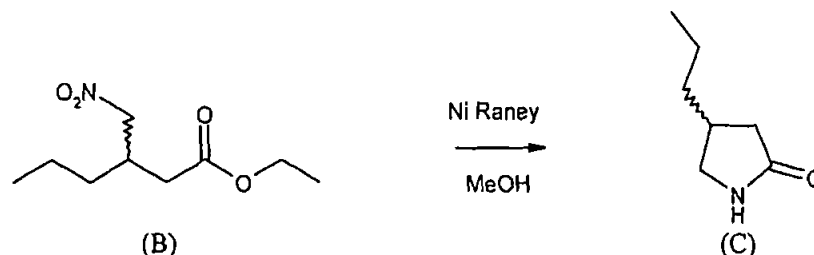
30

chromatography eluting with dichloromethane. 639.41g of 3-nitromethyl-hexanoic acid ethyl ester (B) are obtained (yield = 99.4%).

GC/MS : $MH^+ = 204$

1.b. Synthesis of 4-propyl-pyrrolidin-2-one (C)

5



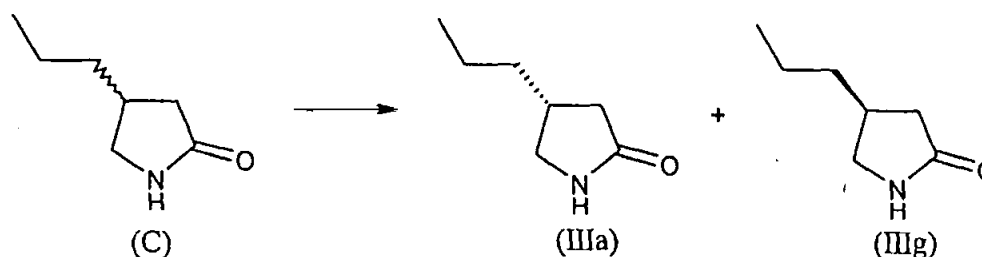
300 g (1.476 mol) of 3-nitromethyl-hexanoic acid ethyl ester (B) are diluted in methanol (500ml). The mixture is transferred to an autoclave of 1L. The reaction mixture is allowed to react at 55°C under 50 bars of hydrogen pressure for 28h. The catalyst is filtered on celite and washed with methanol. The filtrate is recovered with 500 ml of dichloromethane. Then, the solution is extracted with water (2 x 400ml). The organic layers are dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated to afford an oil residue (177.12g, HPLC purity = 82.6%) which is purified by distillation (110°C, 7.10-2 mbar). 147.82g of (C) are obtained (Yield = 78.7%).

15 GC/MS : $M^+ = 127$

^1H NMR δ 0.90 (t, 11.22 Hz, 3 H), 1.35 (m, 4 H), 1.97 (m, 1 H), 2.42 (m, 2 H), 2.99 (dd, 15.13, 10.74 Hz, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 6.43 (m, 1 H)

1.c. Synthesis of substantially optically pure (R) and (S)-4-propyl-pyrrolidin-2-one (IIIa) and (IIIg)

20



343 g of 4-propyl-pyrrolidin-2-one (C) are separated by liquid chromatography on a CHIRALPAK® AD column (100x500mm) eluting with propanol 8%, ethanol 2%, hexanes 90%, DEA 0.1%.

25 Chiral HPLC (solvent mixture : n-propanol/ethanol: 80/20)

(IIIg) : retention time = 6.65 minutes

(IIIa) : retention time = 7.81 minutes

150.4 g of (IIIg) are isolated (yield = 43%)

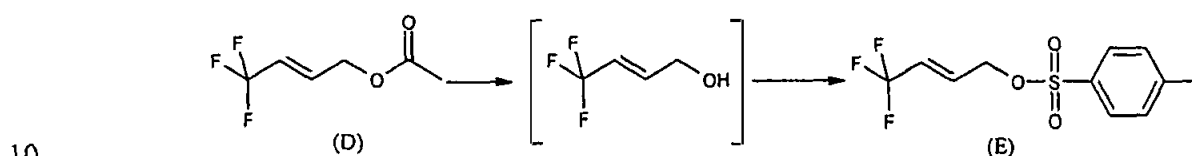
146.0 g of (IIIa) are isolated (yield = 42.5 %)

$[\alpha]_D$ of compound of formula (IIIa) = +2.33°

5 $[\alpha]_D$ of compound of formula (IIIg) = -2.16°

Example 2-Synthesis of substantially optically pure (S) and (R)-4-(2,2-difluoro-vinyl)pyrrolidin-2-one (IIIb) and (IIIf)

2.a. Synthesis of toluene-4-sulfonic acid-4,4,4-trifluoro-but-2-enyl ester (E)



A solution of sodium hydroxide (524g, 13.1mol) in water (2L) and benzyltriethylammonium bromide (88g, 0.32 mol) are added to a stirred solution of acetic acid-4,4,4-trifluorobut-2-enyl-ester (D) (882g, 5.25mol) in toluene (2.8L) at room temperature.

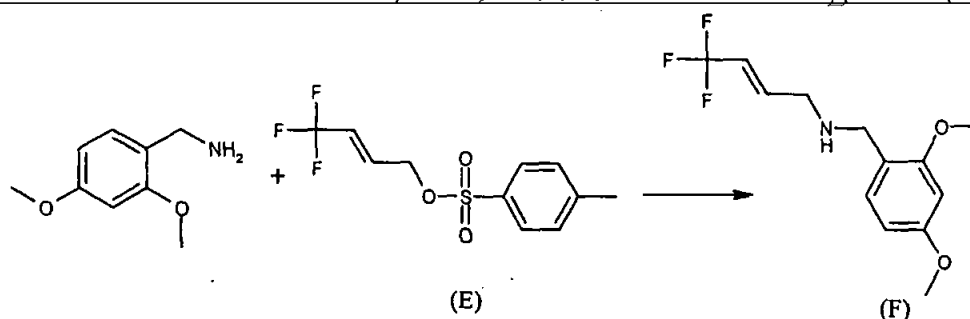
15 The reaction mixture is monitored by GC and stirred at room temperature overnight. A solution of p-toluenesulfonyl chloride (950g, 4.98mol) in toluene (3L) is slowly added dropwise at a rate such that the temperature is maintained below 25°C.

The reaction mixture is stirred for 4 hours at room temperature and is washed with water. The organic layer is dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated to dryness to

20 give 1380g of (E) (yield = 94%)

GC/MS : M^+ 280

2.b. Synthesis of (2,4-dimethoxy-benzyl)-4,4,4-(trifluoro-but-2-enyl)-amine (F)



25 A solution of toluene-4-sulfonic acid-4,4,4-trifluoro-but-2-enyl ester (E) (642g, 2.29mol) in toluene (2L) is slowly added to a stirred reaction mixture of 2,4-dimethoxybenzylamine (401g, 2.40mol) and potassium carbonate (700g, 5.06mol) in toluene (4L) at

65°C. The mixture is stirred at 65°C overnight and extracted with a solution of HCl (2x5L, 1N).

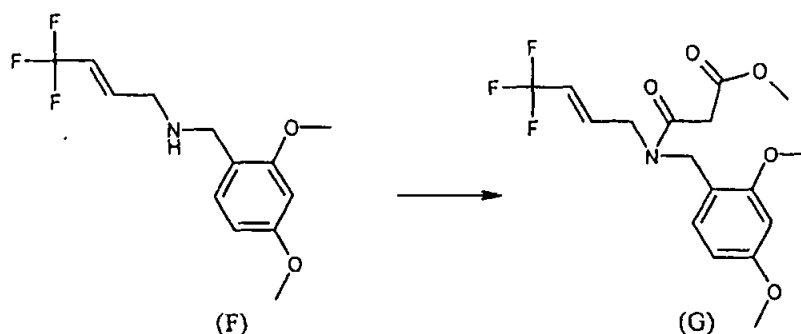
To the acid aqueous layer washed with toluene (4x7L) is added potassium carbonate to until a pH>8 is measured in this layer. This layer is extracted with toluene (2x7L).

5 The organic layer is dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to give 495g of (F) (yield = 78%)

LC/MS : MH⁺ = 276

2.c. Synthesis of N-(2,4-dimethoxy-benzyl)-N-(4,4,4-trifluoro-but-2-enyl)-malonamic acid methyl ester (G)

10

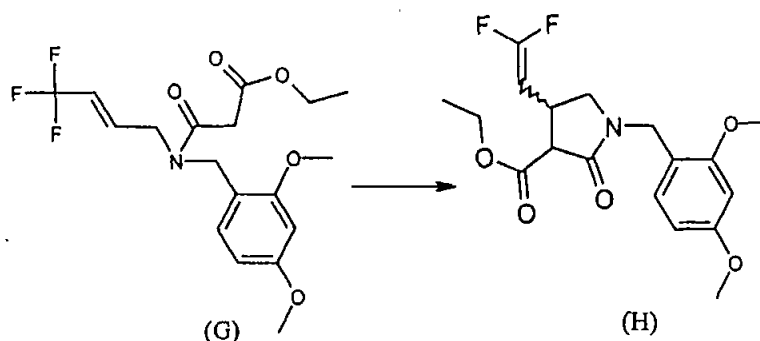


Concentrated sulfuric acid (344g, 3.5mol) is added dropwise to potassium monoethylmalonate (695g, 4.08mol) in acetonitrile (7L) at 0°C. The solution is stirred for 30 minutes at 0°C. N,N'-carbonyldiimidazole (659g, 4.06mol) is added at 0°C to the reaction mixture. The mixture is stirred for 30 minutes at 0°C and (F) (625g, 2.27mol) is added. After 30 minutes at 0°C, the insoluble precipitate is removed by filtration. The filtrate is concentrated to dryness. To the residue is added toluene and this solution is washed with water and with a solution of HCl (1N). The organic layer is dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to give 888g of (G) (yield = 100%)

20 LC/MS : MH⁺ = 376

2.d. Synthesis of 4-(2,2-difluoro-vinyl)-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-2-oxo-pyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (H)

26

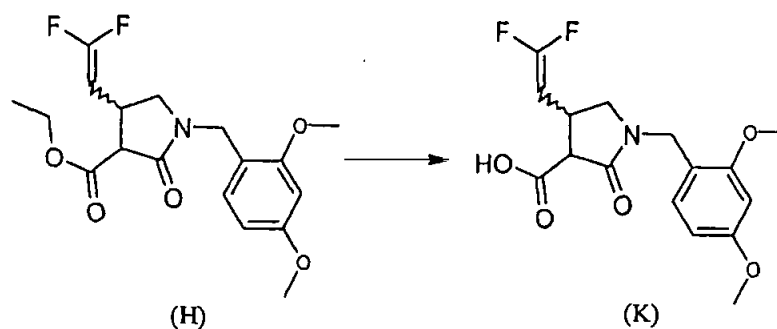


Benzyltriethylammonium bromide (92g, 1.04mol) and potassium carbonate (188g, 1.36mol) are added to a stirred refluxed solution of (G) (779g, 2.00mol) in acetone (4L).

After 4 hours, 200 g of potassium carbonate is added. The reaction mixture is stirred and refluxed overnight. 200g of potassium carbonate is added twice (every 4 hours). The insoluble precipitate is removed by filtration. The filtrate is dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated to give 748g of (H). The product is used as such in the next reaction.

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

10 2.e. Synthesis of 4-(2,2-difluoro-vinyl)-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-2-oxo-pyrrolidine-3-carboxylic acid(K)



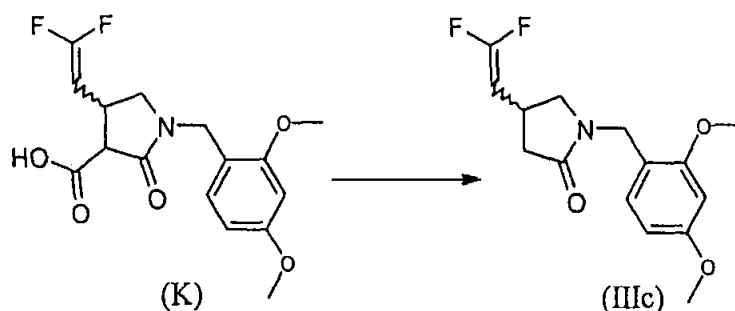
15 A solution of potassium carbonate (581g, 4.20mol) in water (4L) is added to a stirred refluxed solution of (H) in methanol (1L). The mixture is stirred for 18h, washed with toluene (2x5L) and acidified to a $\text{pH} < 2$ with concentrated HCl (750mL). The aqueous layer is extracted with ethyl acetate. This organic layer is washed with water, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated to give 615g of (K) (yield = 89%)

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

20

2.f. Synthesis of 4-(2,2-difluoro-vinyl)-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)pyrrolidin-2-one (IIIc)

27



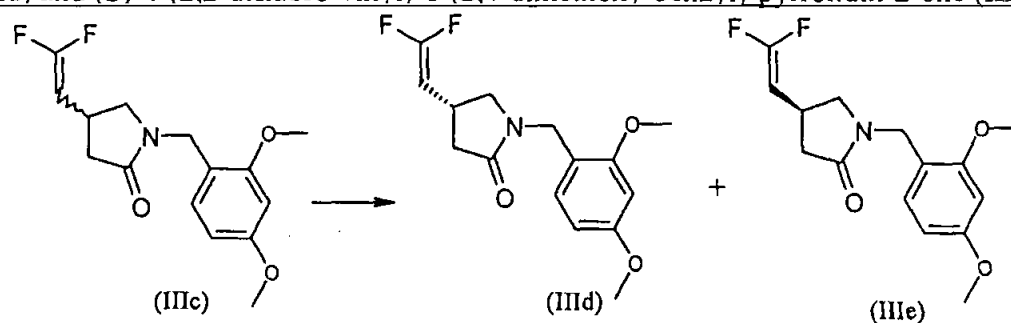
A suspension of (K) in methyl isobutyl ketone (MIBK-5L) is heated at 116°C overnight. Evaporation of the solvent gives 564g of (IIIc). The product is used in the next reaction without further purification.

LC/MS : $MH^+ = 298$

^1H NMR : δ 2.20 (dd, 16.60, 8.05 Hz, 1 H), 2.62 (dd, 16.60, 8.80 Hz, 1 H), 2.98 (dd, 9.81, 7.04 Hz, 1 H), 3.09 (d, 8.05 Hz, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H) 4.18 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 6.45 (m, 2 H), 7.14 (m, 1 H)

10

2.g. Synthesis of (R)-4-(2,2-difluoro-vinyl)-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-pyrrolidin-2-one (IIIc) and (S)-4-(2,2-difluoro-vinyl)-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-pyrrolidin-2-one (IIIe)



(IIIc) and (IIIe) are obtained by separation of (IIIc) by liquid chromatography on column CHIRALPAK® AS-H (mixture of i-PrOH 50% - heptane 50% as an eluent solvent)

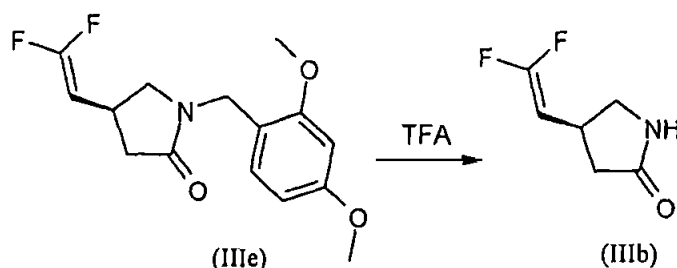
Chiral HPLC : (IIIc) : retention time = 14.65 minutes; $[\alpha]_D : +4.37^\circ$

(IIIe) : retention time = 22.56 minutes; $[\alpha]_D : -3.76^\circ$

2.h. Synthesis of substantially optically pure (S)-4-(difluoro-vinyl)-pyrrolidin-2-one (IIIb)

20

28

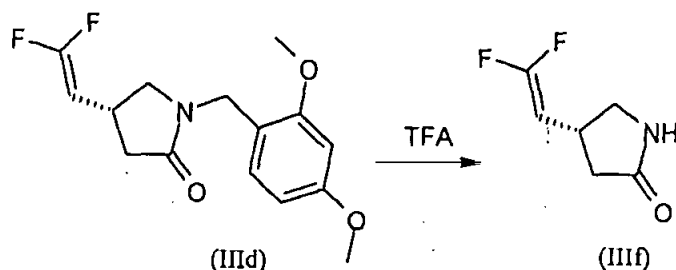


21.69 g (73 mmol) of (IIIe) is refluxed in 100 ml of trifluoroacetic acid (TFA) at 80°C for 1 hour. The reaction mixture is then cooled to room temperature under a flow of nitrogen. The solvent is removed under reduced pressure. The residue is poured into water (250ml) and quenched with sodium hydrogenocarbonate until a pH = 8 is obtained. The resulting heterogeneous mixture is filtered and the aqueous phase extracted with dichloromethane (4x250 ml). The resulting organic phase is dried over MgSO₄, filtered and the volatiles removed under reduced pressure. The residue is purified using silica gel column chromatography (dichloromethane/methanol 98.5/1.5 as eluting solvent) to give 6.2 g (yield = 58%) of (IIIb).

NMR¹H: δ 2.20 (dd, 16.60, 8.05 Hz, 1 H), 2.62 (dd, 16.60, 8.80 Hz, 1 H), 2.98 (dd, 9.81, 7.04 Hz, 1 H), 3.09 (d, 8.05 Hz, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H) 4.18 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 6.45 (m, 2 H), 7.14 (m, 1 H)

(IIIb): retention time = 8.9 minutes; $[\alpha]_D = -6.51^\circ$

2.i. Synthesis of substantially optically pure (R)-4-(difluoro-vinyl)-pyrrolidin-2-one (IIIf)



20

21.42 g (72 mmol) of (IIId) is refluxed in 100 ml of trifluoroacetic acid at 80°C (TFA) for 1 hour. The reaction mixture is then cooled to room temperature under a flow of nitrogen. The solvent is removed under reduced pressure. The residue is poured into water (250ml) and quenched with sodium hydrogenocarbonate until a pH = 8 are obtained. The resulting heterogeneous mixture is filtered and the aqueous phase is extracted with

dichloromethane (4x250 ml). The resulting organic phase is dried over MgSO_4 , filtered and the volatiles removed under reduced pressure. The residue is purified using silica gel column chromatography (dichloromethane/methanol 98.5/1.5 as eluting solvent) to give 7.5 g (yield = 72%) of (III_f).

5

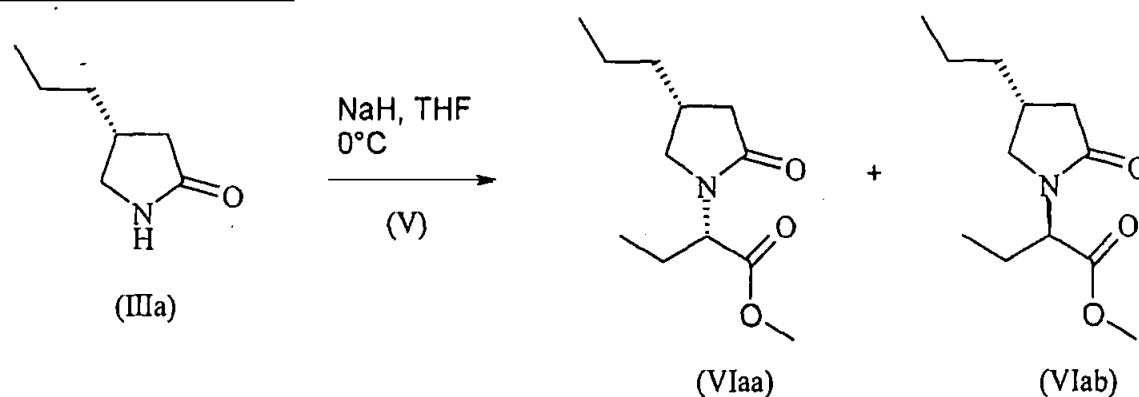
NMR ^1H : δ 2.20 (dd, 16.60, 8.05 Hz, 1 H), 2.62 (dd, 16.60, 8.80 Hz, 1 H), 2.98 (dd, 9.81, 7.04 Hz, 1 H), 3.09 (d, 8.05 Hz, 1 H), 3.44 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H) 4.18 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 6.45 (m, 2 H), 7.14 (m, 1 H)

(III_f): retention time = 10.1 minutes; $[\alpha]_D = +6.64^\circ$

10

Example 3-Synthesis of brivaracetam (I)

3.a. Synthesis of (S) and (R) 2-((R)-2-oxo-4-propyl-pyrrolidin-1-yl)-butyric acid methyl ester (VI_{aa}) and (VI_{ab})



15

A slurry of 60% sodium hydride suspension in mineral oil (0.94g, 23.4 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) is cooled at 0°C under a nitrogen atmosphere. A solution of substantially optically pure (R)-4-propyl-pyrrolidin-2-one (III_a) (2g, 15.7 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) is added over a 15 minutes period. The reaction mixture is stirred 10 min at 0°C then a solution of methyl-2-bromo-butyric acid methyl ester (V) (3.69g, 20.4 mmol) in tetrahydrofuran (2mL) was added over a 20 minutes period. The reaction mixture is stirred at 0°C until maximum conversion of starting material and the reaction mixture is then allowed to warm to room temperature and diluted with water (20 mL). Tetrahydrofuran is removed by evaporation and the residue is extracted with isopropyl acetate (20 ml + 10 mL). The combined organic layers are dried on anhydrous magnesium sulfate and evaporated to afford 3g (13.2 mmol, 86 %) of a mixture of epimers of compound (VI_a), as a mixture respectively of epimer (VI_{aa}) and epimer (VI_{ab}).

20

25

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) of the mixture of epimers (VIaa) and (VIab) : δ = 4.68 (dd, J = 10.8, J = 5.1, 2x1H) ; 3.71 (s, 2x3H); 3.60 (t app, J = 8.2, 1H); 3.42 (t app, J = 8.7, 1H); 3.13 (dd, J = 9.2, J = 6.8, 1H); 2.95 (dd, J = 9.2, J = 6.8, 1H); 2.56 (dd, J = 16.6, J = 8.7, 2x1H); 2.37 (dm, 2x1H); 2.10 (m, 2x1H); 2.00 (m, 2x1H); 1.68 (m, 2x1H); 1.46 (m, 2x2H); 1.36 (m, 2x2H); 0.92 (m, 2x6H).

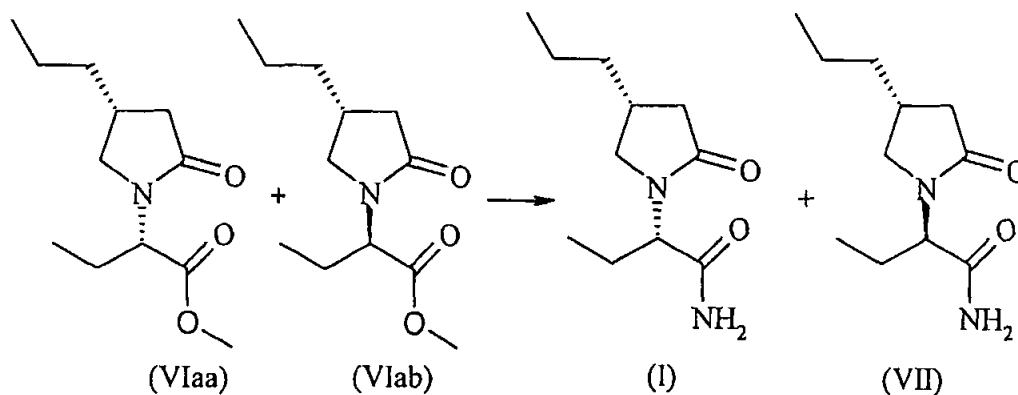
^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) of the mixture of epimers (VIaa) and (VIab) : δ = 175.9; 175.2; 171.9; 55.3; 52.4; 49.8; 49.5; 38.0; 37.8; 37.3; 36.9; 32.5; 32.2; 22.6; 22.4; 21.0; 14.4; 11.2; 11.1

HPLC (GRAD 90/10) of the mixture of epimers (VIaa) and (VIab): retention time= 9.84 minutes (100 %)

GC of the mixture of epimers (VIaa) and (VIab): retention time = 13.33 minutes (98.9 %)

MS of the mixture of epimers (VIaa) and (VIab) (ESI) : 228 MH+

3.b. Ammonolysis of compound of the mixture of (VIaa) and (VIab)



A solution of (VIaa) and (VIab) obtained in previous reaction step (1.46g, 6.4 mmol) in aqueous ammonia 50 % w/w (18 mL) at 0°C is stirred at room temperature for 5.5 hours. A white precipitate that appears during the reaction, is filtered off, is washed with water and is dried to give 0.77g (3.6 mmol, yield = 56 %) of white solid which is a mixture of brivaracetam (I) and of compound (VII) in a 1:1 ratio.

^1H NMR of the mixture (I) and (VII) (400 MHz, CDCl_3) : δ = 6.36 (s, broad, 1H); 5.66 (s, broad, 1H); 4.45 (m, 1H); 3.53 (ddd, J = 28.8, J = 9.7, J = 8.1, 1H); 3.02 (m, 1H); 2.55 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.11 (m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.68 (m, 1H); 1.38 (dm, 4H); 0.92 (m, 6H).

^{13}C NMR of the mixture (I) and (VII) (400 MHz, CDCl_3): δ = 176.0; 175.9; 172.8; 172.5; 56.4; 56.3; 50.0; 49.9; 38.3; 38.1; 37.3; 37.0; 32.3; 32.2; 21.4; 21.3; 21.0; 20.9; 14.4; 10.9; 10.8

HPLC (GRAD 90/10) of the mixture of (I) and (VII) retention time= 7.67 minutes
5 (100 %)

Melting point of the mixture of (I) and (VII) = 104.9°C (heat from 40°C to 120°C at 10°C/min)

Compounds (I) and (VII) are separated according to conventional techniques known to the skilled person in the art. A typical preparative separation is performed on a 11.7g
10 scale of a 1:1 mixture of compounds (I) and (VII) : DAICEL CHIRALPAK® AD 20 μm , 100*500 mm column at 30°C with a 300 mL/minutes debit, 50 % EtOH – 50 % Heptane. The separation affords 5.28g (45 %) of compound (VII), retention time = 14 minutes and 5.20g (44 %) of compounds (I), retention time = 23 minutes.

^1H NMR of compound (I) (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.17 (s, broad, 1H); 5.32 (s, broad, 1H); 4.43 (dd, J = 8.6, J = 7.1, 1H); 3.49 (dd, J = 9.8, J = 8.1, 1H); 3.01 (dd, J = 9.8, J = 7.1, 1H); 2.59 (dd, J = 16.8, J = 8.7, 1H); 2.34 (m, 1H); 2.08 (dd, J = 16.8, J = 7.9, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.47-1.28 (m, 4H); 0.91 (dt, J = 7.2, J = 2.1, 6H)

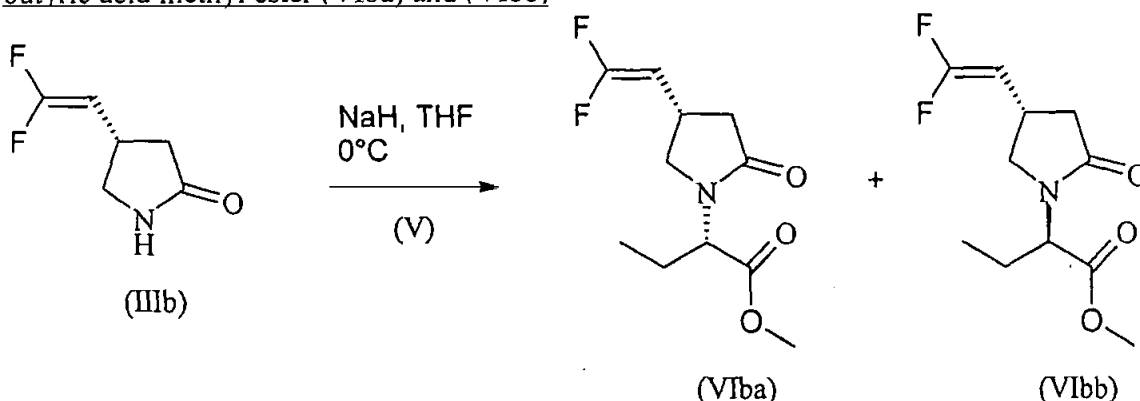
HPLC (GRAD 90/10) of compound (I) : retention time = 7.78 minutes

^1H NMR of compound (VII) (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.14 (s, broad, 1H); 5.27 (s, broad, 1H); 4.43 (t app, J = 8.1, 1H); 3.53 (t app, J = 9.1, 1H); 3.01 (t app, J = 7.8, 1H); 2.53 (dd, J = 16.5, J = 8.8, 1H); 2.36 (m, 1H); 2.14 (dd, J = 16.5, J = 8.1, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.68 (m, 1H); 1.43 (m, 2H); 1.34 (m, 2H); 0.92 (m, 6H)

25 3c. Epimerisation of compound of (2R)-2-((R)-2-oxo-4-propyl-pyrrolidin-1-yl)-butyramide (VII)

Compound (VII) (200 mg, 0.94 mmol) is added to a solution of sodium *tert*-butoxide (20 mg, 10 % w/w) in isopropanol (2 mL) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature for 18h. The solvent is evaporated to afford 200 mg (0.94 mmol, 100 %) of a white solid. Said white solid is a mixture of brivaracetam (I) and
30 of (VII) in a ratio 49.3 / 50.7.

HPLC (ISO80): retention time= 7.45 min (49.3%) brivaracetam (I); retention time= 8.02 minutes (50.7%) compound (VII).

Example 4-Synthesis of seletracetam (II)4.a. Synthesis of (S) and (R) 2-[(S)-4-(2,2-difluoro-vinyl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-butyric acid methyl ester (VIba) and (VIbb)

- 5 A slurry of 60% sodium hydride suspension in mineral oil (0.80g, 20.4 mmol) in tetrahydrofuran (28 mL) is cooled at 0°C under a nitrogen atmosphere. A solution of substantially optically pure (S)-4-(2,2-difluoro-vinyl)-pyrrolidin-2-one (IIIb) (2g, 13.6 mmol) in tetrahydrofuran (8 mL) is added over a 30 minutes period. The reaction mixture is stirred 10 minutes at 0°C then a solution of 2-bromo-butyl acid methyl ester (V) (3.20g, 17.6 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) is added over a 15 minutes period. The reaction mixture is stirred at 0°C for 4.5 h then the reaction mixture is allowed to warm to room temperature and diluted with water (15 mL). Tetrahydrofuran is removed by evaporation and the residue is extracted with isopropyl acetate (2x10 mL). The combined organic layers are dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to afford 3g (12.1 mmol, 89 %)
- 10 of compound (VIb), as a mixture respectively of epimer (VIba) and epimer (VIbb).

¹H NMR of the mixture of epimers (VIba) and (VIbb) (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.69 (dd, *J* = 10.8, *J* = 5.2; 2x1H); 4.31 (m, 2x1H); 3.72 (s, 2x3H); 3.75-3.70 (m, 1H); 3.51 (t app, *J* = 8.3, 1H); 3.30-3.05 (m, 2x2H); 2.67 (ddd, *J* = 16.7, *J* = 8.5, *J* = 3.3, 2x1H); 2.26 (dd app, *J* = 16.7, *J* = 7.9, 2x1H); 2.02 (m, 2x1H); 1.67 (m, 2x1H); 0.93 (t, *J* = 7.6, 2x3H).

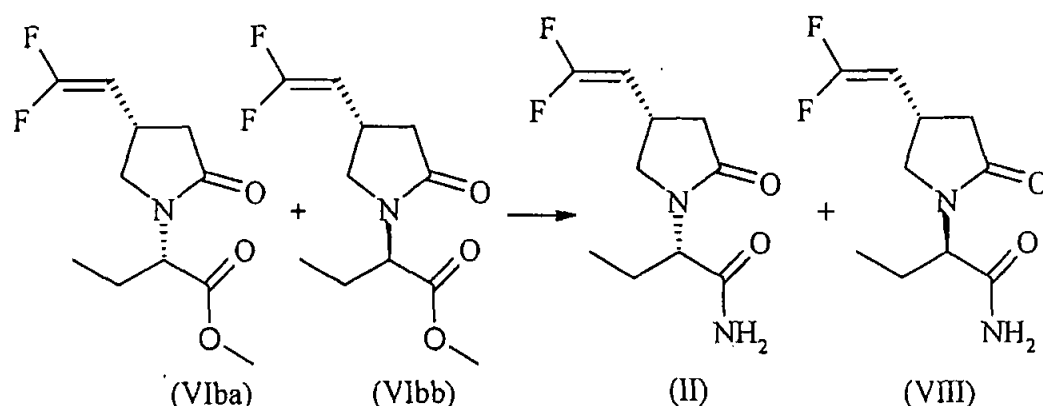
20 ¹³C NMR of the mixture of epimers (VIba) and (VIbb) (400 MHz, CDCl₃): δ = 174.6; 174.4; 171.8; 80.7; 80.6; 80.5; 80.4; 80.3; 80.2; 80.1; 55.4; 55.3; 52.5; 49.9; 49.4; 38.2; 38.0; 27.5; 27.4; 27.3; 27.2; 22.7; 22.5; 11.2

HPLC (GRAD 90/10) of the mixture of epimers (VIba) and (VIbb): retention time= 9.07 minutes (99.1 %)

25 GC of the mixture of epimers (VIba) and (VIbb): retention time= 13.33 minutes (98.9 %)

MS (APCI) of the mixture of epimers (VIba) and (VIbb): 248 MH+

4.b. Ammonolysis of the mixture of (VIba) and (VIbb)



5 A solution of (VIba) and (VIbb) obtained in previous reaction step (1.8g, 7.3 mmol) in aqueous ammonia 50 % w/w (3 mL) at 0°C is stirred at room temperature for 6.5h. A white precipitate, appeared during the reaction, is filtered off, is washed with water and is dried to give 1.0g (4.3 mmol, 59 %) of white solid which is a mixture of seletracetam (II) and of compound (VIII) in a 1:1 ratio.

10

¹H NMR of the mixture of epimers (II) and (VIII) (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.30 (s, broad, 1H); 5.62 (s, broad, 1H); 4.47 (t, *J* = 7.4, 1H); 4.26 (dm, *J* = 24.1, 1H); 3.65 (dt app, *J* = 52.4, *J* = 8.7, 1H); 3.18 (m, 2H); 2.67 (m, 1H); 2.26 m, 1H); 1.96 (m, 1H); 1.69 (m, 1H); 0.92 (t, *J* = 7.4, 3H).

15 ^{13}C NMR of the mixture of epimers (II) and (VIII) (400 MHz, CDCl_3): δ = 174.8; 174.6; 172.6; 172.4; 80.5; 80.3; 79.9; 56.3; 50.0; 49.8; 38.4; 38.2; 27.4; 27.2; 21.7; 21.6; 11.0; 10.9

Melting point of the mixture (II) and (VIII) = 132.6°C (heat from 35°C to 220°C at 10°C/min)

20 Compounds (II) and (VIII) are separated according to conventional techniques known to the skilled person in the art. A typical preparative separation is performed on a 7.4g scale of a 1:1 mixture of compounds (II) and (VIII) : DAICEL CHIRALPAK® AD 20 μ m, 100*500 mm column at 30°C with a 300 mL/minutes debit, 50 % EtOH – 50 % Heptane. The separation affords 3.70g (50 %) of compound (VIII), retention time = 20
25 minutes and 3.65g (49 %) of compounds (II), retention time = 31 minutes.

¹H NMR of compound (II) (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.13 (s, broad, 1H); 5.37 (s, broad, 1H); 4.45 (t app, *J* = 8.6, 1H); 4.24 (dd, *J* = 24.5, *J* = 8.8, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.18

(m, 2H); 2.69 (dd, $J = 17.4$, $J = 8.7$, 1H); 2.23 (dd, $J = 16.5$, $J = 8.7$, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.71 (m, 1H); 0.93 (t, $J = 6.8$, 3H).

¹H NMR of compound (VIII) (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.09 (s, broad, 1H); 5.33 (s, broad, 1H); 4.45 (t app, $J = 8.6$, 1H); 4.25 (dd, $J = 24.1$, $J = 9.7$, 1H); 3.68 (t app, $J = 8.6$, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.13 (m, 1H); 2.65 (dd, $J = 17.2$, $J = 8.6$, 1H); 2.29 (dd, $J = 17.2$, $J = 8.0$, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.68 (m, 1H); 0.93 (t, $J = 6.9$, 3H).

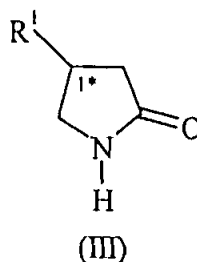
4c. Epimerisation of compound of formula (VIII)

Compound of formula (VIII) (500 mg, 2.16 mmol) is added to a solution of sodium *tert*-butoxide (50 mg, 10 % w/w) in isopropanol (5 mL) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature for 6h and a white precipitate appears during the reaction. The slurry is cooled to 5°C and stirred for 30 minutes at 5°C. The precipitate is filtered off and dried to afford 150 mg (0.65 mmol, 30 %) of a white solid. Said white solid is a mixture of seletacetam (II) and of compound (VIII) in a ratio 47.9 / 52.1.

HPLC (ISO85): retention time = 7.66 min (52.1%) compound (VIII); retention time = 8.23 min (47.9%) seletacetam (II).

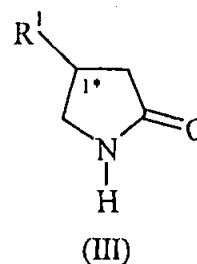
CLAIMS

1. Optically enriched 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III),



- 5 wherein R¹ is ethyl, n-propyl, a C₁₋₃ alkyl substituted by at least one halogen or a C₂₋₄ alkenyl.

2. Substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III),



- 10 wherein R¹ is ethyl, n-propyl, a C₁₋₃ alkyl substituted by at least one halogen or a C₂₋₄ alkenyl.

3. 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III) according to any preceding claim wherein R¹ is n-propyl.

15

4. 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III) according to claim 2 wherein R¹ is 2,2-difluorovinyl.

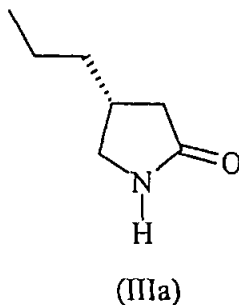
20

5. 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III) according to claim 3 wherein stereogenic center (1*) has configuration (R)

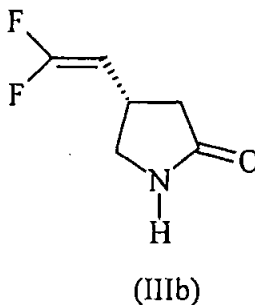
6. 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III) according to claim 4 wherein stereogenic center (1*) has configuration (S)

36

7. Compound (R)-4-propyl-pyrrolidin-2-one of formula (IIIa)

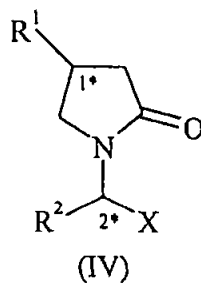


5 8. Compound (S)-4-(2,2-difluoro-vinyl)-pyrrolidin-2-one of formula (IIIb)



10 9. Compound according to claim 7 or to claim 8 which is substantially optically pure.

10. A process for the preparation of 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives of formula (IV)



15

wherein

R¹ is ethyl, n-propyl, a C₁₋₃ alkyl substituted by at least one halogen or a C₂₋₄ alkenyl;

R² is C₁₋₄ alkyl or C₂₋₄ alkenyl.

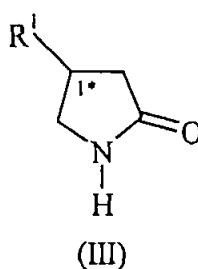
X is $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ or $-\text{CN}$;

R^3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; and

R^5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

- 5 comprising reacting an optically enriched 4-substituted-pyrrolidin-2-one of formula (III),



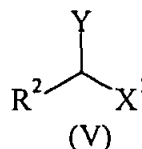
wherein R^1 is ethyl, n-propyl, a C_{1-3} alkyl substituted by at least one halogen or a C_{2-4} alkenyl.

10

11. A process according to claim 10 wherein the 4-substituted-pyrrolidin-2-one of formula (III) is substantially optically pure.

12. A process according to claim 10 or claim 11 wherein a 4-substituted-pyrrolidin-2-one of formula (III) is reacted with a compound of formula (V)

15



wherein

R^2 is C_{1-4} alkyl, or C_{2-4} alkenyl;

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

20 R^3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

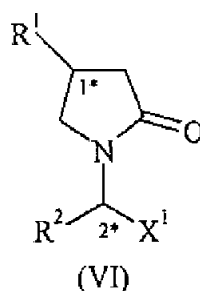
R^4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

R^5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; and

Y is a leaving group selected from halogen, sulfonate group or $-\text{N}_2^+$.

- 25 13. A process according to claim 12 wherein reaction of compound of formula (III) with compound (V) affords compound of formula (VI)

38



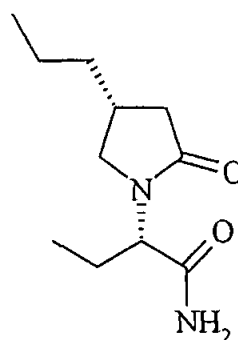
wherein

- 5 R^1 is ethyl, n-propyl, a C_{1-3} alkyl substituted by at least one halogen or a C_{2-4} alkenyl;
 R^2 is C_{1-4} alkyl or C_{2-4} alkenyl;
 X^1 is $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ or $-\text{CN}$;
 R^3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;
 R^4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; and
10 R^5 is hydrogen or C_{1-4} alkyl.

14. A process according to any one of claims 10 to 13 wherein R^1 is n-propyl.
- 15 15. A process according to any one of claims 10 to 13 wherein R^1 is 2,2-difluorovinyl.
16. A process according to any one of claims 10 to 15 wherein X is $-\text{CONR}^3\text{R}^4$.
- 20 17. A process according to claim 16 wherein R^3 and R^4 are independently hydrogen.
18. A process according to any one of claims 13 to 17 wherein X^1 is $-\text{COOR}^5$.
19. A process according to claim 18 wherein R^5 is a C_{1-4} alkyl.
- 25 20. A process according to any of claims 18 and 19 which comprises ammonolysis of compound of formula (VI).

21. A process according to any one of claims 10 to 20 wherein compounds of formula (IV) and compounds of formula (VI) are independently a mixture of epimers.
- 5 22. A process according to claim 21 wherein compound of formula (IV) and compound of formula (VI) is a mixture of epimers with respect to stereogenic center (2*).
- 10 23. A process according to claim 22 wherein said mixture of epimers comprises the epimers in a ratio equal to 1.
- 15 24. A process according to any one of claims 10 to 22 wherein compounds of formula (IV) and compounds of formula (VI) are independently diastereoisomerically enriched.
- 20 25. A process according to anyone of claims 10 to 22 wherein compounds of formula (IV) and compounds of formula (VI) are independently substantially diastereoisomerically pure.
- 25 26. A process of preparation of substantially diastereoisomerically pure compounds of formula (IV) according to claim 25 comprising separation of the mixture of epimers of compound of formula (IV).
27. A process according to claim 26 which comprises epimerisation of compound of formula (IV) to give a mixture of epimers of compound of formula (IV).
28. A process according to claim 27 wherein stereogenic center (2*) of compound of formula (IV) which undergoes epimerisation is in a configuration (R).
- 30 29. A process according to any one of claim 27 and claim 28 comprising iteration of separation step and epimerisation step.
30. A process for the preparation of brivaracetam (I)

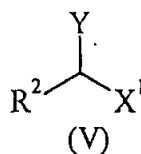
40



(I)

said process comprising reacting substantially optically pure (R)-4-propyl-pyrrolidin-2-one (IIIa) with a compound of formula (V),

5



(V)

wherein

Y is a leaving group selected from halogen, sulfonate group or -N₂⁺,

10

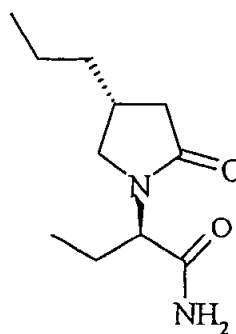
R² is ethyl

X¹ is COOR⁵ and

R⁵ is a C₁₋₄ alkyl.

31. A process according to claim 30 which comprises epimerisation of a compound of formula (VII)

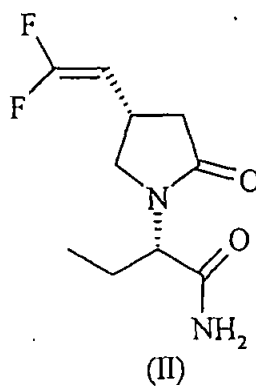
15



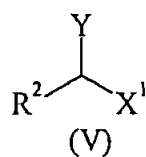
(VII)

32. A process for the preparation of seletracetam (II)

41



5 said process comprising reacting substantially optically pure (S)-4-(2,2-difluoro-
vinyl)-pyrrolidin-2-one (IIIb) with a compound of formula (V),



wherein

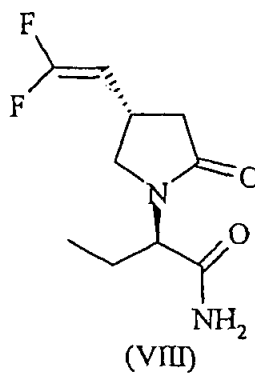
10 Y is a leaving group selected from halogen, sulfonate group or -N₂⁺,

R² is ethyl

X¹ is COOR⁵ and

R⁵ is a C₁₋₄ alkyl.

15 33. A process according to claim 32 which comprises epimerisation of a compound
of formula (VIII)



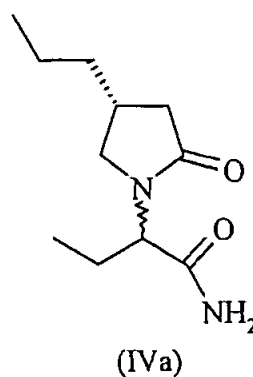
34. A process according to any one of claims 12 to 33 wherein Y is a halogen.

35. A process according to claim 34 wherein Y is bromine.

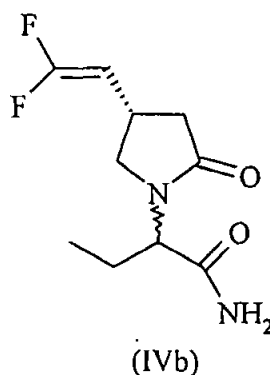
36. Use of optically enriched 4-substituted-pyrrolidine-2-ones of formula (III) as synthetic intermediates.

37. Use of substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidine-2-ones of formula (III) as synthetic intermediates.

38. Use of substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III) for the synthesis of diastereoisomerically enriched compounds of formula (IVa)



39. Use of substantially optically pure 4-substituted-pyrrolidin-2-ones of formula (III) for the synthesis of diastereoisomerically enriched compounds of formula (IVb)



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
22 de marzo de 2007 (22.03.2007)

PCT

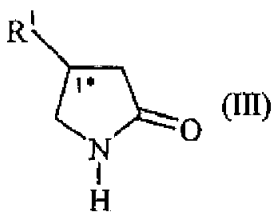
(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/031263 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 207/26 (2006.01)
- (21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/EP2006/008852
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
12 de septiembre de 2006 (12.09.2006)
- (25) Lenguaje de entrega: Inglés
- (26) Lenguaje de Publicación: Inglés
- (30) Datos de la Prioridad:
05020080.7 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005) EP
05023133.1 24 de octubre de 2005 (21.10.2005) EP
- (71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): UCB S.A. [BE/BE]; 60, Allée de la Recherche, B-1170 Bruselas (BE)
- (72) Inventores; e
- (75) Inventor/Solicitante (solo para US): ATES, Célaï [BE/BE]; 20, Avenue M. Maeterlink, B-1348 Louvain-la-Neuve (BE). LURQUIN, Frabcoise [BE/BE]; 38 rue Froide Bise, B-1495 Villers-la-Ville (BE). QUESNEL, Yannick [FR/BE]; 5, route de l'État, B-1380, Lasne (BE). SCHULE, Arnaud [FR/BE]; 39 Bte 15 Chaussée d'Alsemberg, B-1420 Braine-l'Alleud (BE)
- (74) Agente: UCB INTELLECTUAL PROPERTY; c/o UCB S.A., Allée de la Recherche 60, a-1070 Bruselas (BE)

- (81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MAMD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
— con el informe de búsqueda internacional
— Antes del vencimiento de la fecha límite para corregir las reivindicaciones y a ser republicado en caso de recibir dichas correcciones.
Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT

(54) Título: PIRROLIDIN-2-ONAS SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN 4 Y SUS USOS



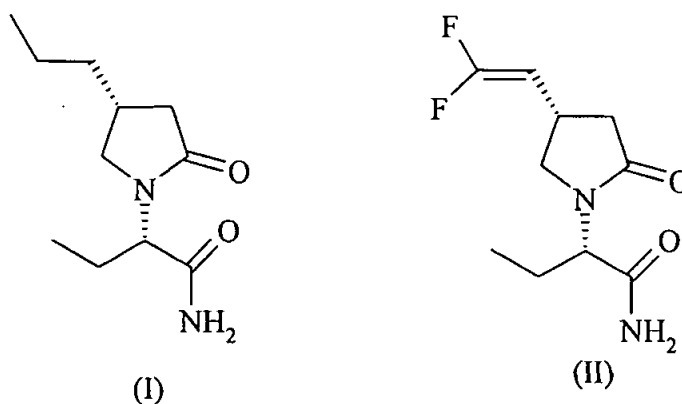
(57) Resumen: La presente invención se relaciona con pirrolidina-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) ópticamente enriquecidas o sustancialmente ópticamente puras, y sus usos para la síntesis de derivados de 2-oxo-pirrolidin-1-il.

B0013-WO

PIRROLIDIN-2-ONAS SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN 4 Y SUS USOS

La presente invención se refiere a pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 y su uso para la fabricación de derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo.

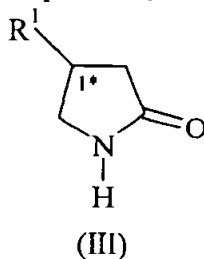
Los derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, como (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-yl]butanamida (I) y (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxopirrolidin-1-yl]butanamida (II), conocidas respectivamente con las denominaciones comunes internacionales de brivaracetam (I) y seletacetam (II), así como sus procesos y usos como productos farmacéuticos se describen en la solicitud de patente internacional que tiene el número de publicación WO 01/62726. Estos derivados son particularmente adecuados para tratar trastornos neurológicos.



Las solicitudes de patente internacional publicadas respectivamente con los números WO 01/64637 y WO 03/014080 describen procesos de fabricación de derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo utilizando pirrolidin-2-onas.

En la actualidad hemos encontrado inesperadamente que se pueden utilizar pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 ópticamente enriquecidas o pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 ópticamente puras como materiales de partida para la síntesis de derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo.

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



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

El término “alquilo”, como se usa aquí, es un grupo que representa radicales hidrocarburos saturados, monovalentes con porciones lineales, ramificadas o cíclicas, o sus combinaciones. Los alquilos preferidos contienen de 1 a 3 carbonos. Opcionalmente, los grupos alquilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi, éster, acilo, ciano, aciloxi, ácido, amida o amino. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno.

El término “alqueno”, como se usa aquí, representa radicales hidrocarburo sin sustituir o sustituidos lineales, ramificados o cíclicos o sus combinaciones, que tienen al menos un doble enlace. Los alquenos preferidos contienen de 2 a 4 carbonos. Las porciones “alqueno” pueden estar opcionalmente sustituidas con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, un grupo hidroxilo, alcoxi, éster, acilo, ciano, aciloxi, ácido carboxílico, amida o amino.

El alqueno preferido está sustituido con al menos un halógeno. Un alqueno que se prefiere más está sustituido con al menos dos halógenos. El alqueno que más se prefiere es 2,2-difluorovinilo.

El término “halógeno”, como se usa aquí, representa un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. El halógeno preferido es flúor o bromo.

El término “hidroxilo”, como se usa aquí, representa un grupo de fórmula $-OH$.

El término “alcoxi”, como se usa aquí, representa un grupo de fórmula $-OR^a$ donde R^a es C_{1-4} alquilo según se definió precedentemente.

El término “acilo”, como se usa aquí, representa un grupo de fórmula R^bCO- donde R^b representa un C_{1-4} alquilo según se definió precedentemente.

El término “éster”, como se usa aquí, representa un grupo de fórmula $-COOR^c$ donde R^c representa C_{1-4} alquilo según se definió precedentemente.

El término “ciano”, como se usa aquí, representa un grupo de fórmula $-CN$.

El término “aciloxi”, como se usa aquí, representa un grupo de fórmula $-O-COR^d$, donde R^d es un C_{1-4} alquilo según se definió precedentemente o un grupo arilo.

El término “arilo”, como se usa aquí, representa un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, por ejemplo un fenilo.

El término “ácido carboxílico”, como se usa aquí, representa un grupo de fórmula $-COOH$.

La expresión “grupo amino”, como se usa aquí, representa un grupo de fórmula -

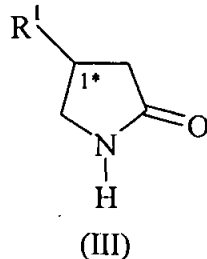
NH_2 , NHR^e o NR^fR^e donde R^e y R^f son grupos alquilo según se los definió precedentemente en la especificación.

El término "amida", como se usa aquí, se refiere a un grupo de fórmula $-\text{NH}_2\text{-CO-}$, $-\text{NHR}^g$ o $-\text{NR}^g\text{R}^h\text{-CO}$, donde R^g y R^h son grupos alquilo según se los definió precedentemente en la especificación.

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

La expresión "ópticamente enriquecido" como se usa aquí cuando se hace referencia a un compuesto en particular significa que más del 50 %, preferentemente más del 75 %, más preferentemente más del 85 %, muy preferentemente más del 94 % del compuesto tiene un centro estereogénico indicado por (1*) en una configuración (R) o (S) determinada.

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



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

La expresión "prácticamente ópticamente puro" como se usa aquí cuando se hace referencia a un compuesto en particular significa que al menos 95 %, preferentemente al menos 96 %, más preferentemente al menos 97 %, muy preferentemente al menos 98 %, incluso más preferentemente al menos 99 % del compuesto tiene un centro estereogénico indicado por (1*) en una configuración (R) o (S) determinada.

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

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

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

Muy preferentemente, R^1 es n-propilo o un C_2 alquenilo, donde dicho C_2 alquenilo está sustituido con al menos un halógeno.

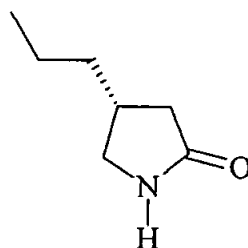
En una realización particular, R^1 es n-propilo o un C_2 alquenilo, donde dicho C_2 alquenilo está sustituido con al menos dos halógenos.

5 Mejor si R^1 es n-propilo o 2,2-difluorovinilo.

Preferentemente, cuando R^1 es n-propilo, al menos 95 %, preferentemente al menos 96 %, más preferentemente al menos 97 %, muy preferentemente al menos 98 %, incluso más preferentemente al menos 99 % del compuesto de fórmula (III) tiene un centro estereogénico indicado por (1*) en la configuración (R).

10 Preferentemente, cuando R^1 es 2,2-difluorovinilo, al menos 95 %, preferentemente al menos 96 %, más preferentemente al menos 97 %, muy preferentemente al menos 98 %, incluso más preferentemente al menos 99 % del compuesto de fórmula (III) tiene un centro estereogénico indicado por (1*) en la configuración (S).

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

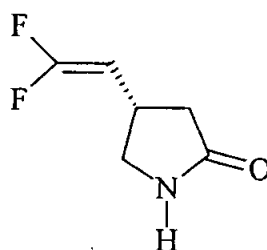


(IIIa)

Preferentemente, el compuesto (IIIa) es prácticamente ópticamente puro.

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

20



(IIIb)

Preferentemente, el compuesto (IIIa) es prácticamente ópticamente puro.

Las pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 (IIIa) y (IIIb) prácticamente

ópticamente puras son particularmente útiles para la síntesis de brivaracetam (I) y seletracetam (II), respectivamente.

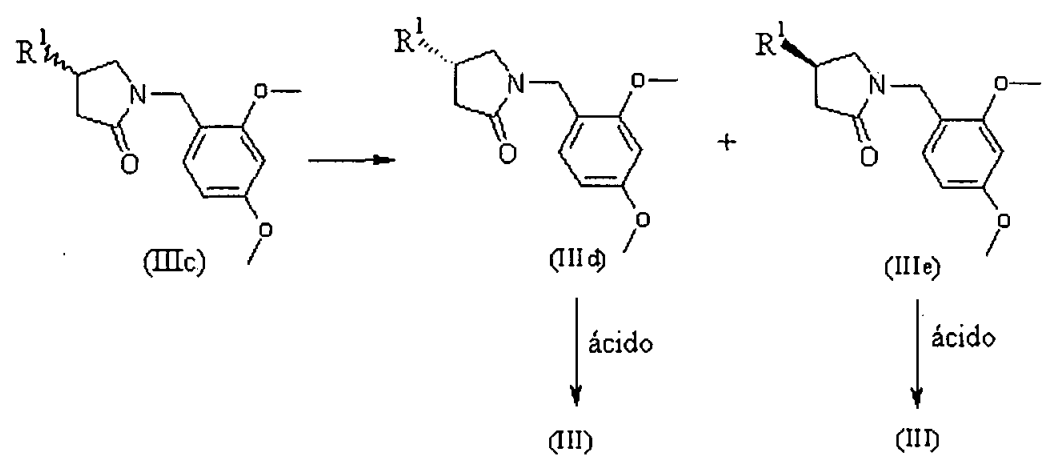
Las pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) prácticamente ópticamente puras se pueden obtener mediante separación quiral de las correspondientes pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 racémicas. Preferentemente, dicha separación quiral se lleva a cabo en una fase estacionaria seleccionada entre el grupo que consiste en CHIRALPAK® AD, CHIRALPAK® AD-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OJ, CHIRALCEL® OJ-H, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OG-H y CHIRALCEL® OB-H que son comercializadas por Daicel Chemical Industries, Ltd. (Japón).

La separación de las pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 racémicas se puede llevar a cabo con una diversidad de solventes de elución. Son ejemplos de solventes de elución los alcanos, los alcoholes y sus mezclas. Por lo general, de acuerdo con la presente invención, se usan mezclas de estos solventes en una relación que depende del tipo de columna utilizada y del tipo de pirrolidin-2-ona sustituida en la posición 4 que se va a separar.

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

Generalmente, la elección del solvente y de la fase estacionaria será obvia para un experto en la materia dependiendo del sustrato que se va a separar.

Alternativamente, el paso de separación puede tener lugar en derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo protegidos, por ejemplo en derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo de fórmula general (IIIc), para obtener derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo de fórmulas generales (IIId) y (IIIe) prácticamente ópticamente puros protegidos que a continuación se desprotegen para proporcionar las pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) prácticamente ópticamente puras.



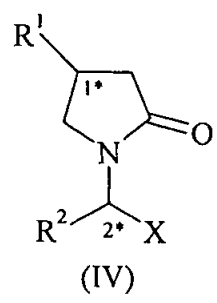
La separación de (IIIc) se lleva a cabo generalmente usando una mezcla alcano/alcohol en una relación 50/50, preferentemente una mezcla de hexano o heptano con etanol, isopropanol o n-propanol en una relación 50/50, muy preferentemente con una mezcla de heptano/isopropanol en una relación 50/50.

La desprotección se puede producir haciendo reaccionar los derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo de fórmulas generales (III d) y (III e) con un ácido, preferentemente ácido trifluoroacético, de acuerdo con los métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Se puede usar una gran variedad de grupos protectores, cuya elección será obvia para un experto en la materia.

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

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



donde

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

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

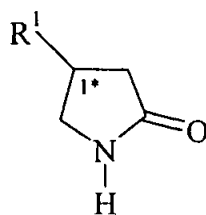
X es $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ o $-\text{CN}$;

5 R^3 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^4 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

que comprende la reacción de una pirrolidin-2-ona sustituida en la posición 4 de fórmula (III) ópticamente enriquecida,

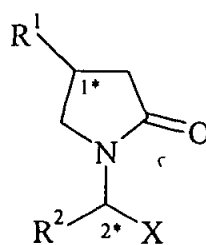


(III)

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

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

15



(IV)

donde

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

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

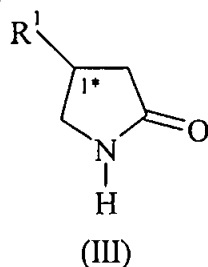
X es $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ o $-\text{CN}$;

R^3 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^4 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

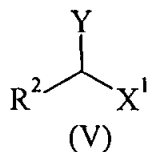
R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

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



donde R¹ es etilo, n-propilo, un C₁₋₃ alquilo sustituido con al menos un halógeno o un C₂₋₄ alquenilo,

con un compuesto de fórmula (V)



donde

R² es C₁₋₄ alquilo o C₂₋₄ alquenilo.

X¹ es -CONR³R⁴, -COOR⁵ o -CN;

R³ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; e

Y es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, un grupo sulfonato o -N₂⁺.

Preferentemente, el proceso para la preparación de derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo de fórmula (IV) de acuerdo con la presente invención comprende la reacción de una pirrolidin-2-ona sustituida en la posición 4 de fórmula (III) prácticamente ópticamente pura.

La expresión "grupo saliente", como se usa aquí, tiene el mismo significado por el experto en la materia (Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure – Tercera Edición de Jerry March, John Wiley and Sons Ed.; 1985 pág. 179) y representa un grupo que es parte de una molécula de sustrato y que está unido a ella; en una reacción en la que la molécula de sustrato sufre una reacción de desplazamiento (por ejemplo con un nucleófilo), después el grupo saliente es desplazado.

La expresión "grupo sulfonato" como se usa aquí representa un grupo de fórmula -O-SO₂-Rⁱ donde Rⁱ es un alquilo o un arilo según se definió precedentemente en la especificación. Los grupos sulfonato preferidos son metanosulfonato, *para*-toluensulfonato o trifluorometanosulfonato.

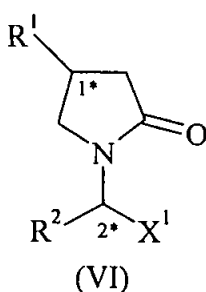
El compuesto de fórmula (V) donde Y es $-N_2^+$ se puede generar *in situ* a partir del grupo amino correspondiente mediante reacción con $NaNO_2$ en presencia de un ácido de acuerdo con métodos descritos, por ejemplo, en las referencias siguientes: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 234; J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 1096; J. Am. Chem. Soc. 1990, 112(17), 6.388; Helv. Chem. Acta, 1963, 46, 927 o de acuerdo con cualquier método convencional conocido por los expertos en la materia.

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

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

La reacción se produce generalmente a una temperatura comprendida entre 0 y 25°C.

La reacción de pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) ópticamente enriquecidas o prácticamente ópticamente puras con un compuesto de fórmula (V) generalmente proporciona compuestos de fórmula (VI)



donde

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

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

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

R^3 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^4 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.

En los compuestos (III), (IV), (V) y (VI) de acuerdo con la presente invención, preferentemente R^1 es n-propilo o un C_{2-4} alquenilo. Más preferentemente R^1 es n-propilo

o un C₂₋₄ alqueno, donde dicho C₂₋₄ alqueno está sustituido con al menos un halógeno. Muy preferentemente, R¹ es n-propilo o un C₂ alqueno, donde dicho C₂ alqueno está sustituido con al menos un halógeno. Particularmente, R¹ es n-propilo o un C₂ alqueno, donde dicho C₂ alqueno está sustituido con al menos dos halógenos. Mejor si R¹ es n-

5 propilo o difluorovinilo.

Preferentemente, R² es un C₁₋₄ alquilo. Más preferentemente, R² es etilo.

Preferentemente, X es -CONR³R⁴

Preferentemente, R³ es hidrógeno.

Preferentemente, R⁴ es hidrógeno.

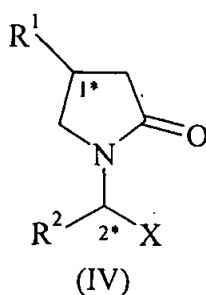
10 Preferentemente, X¹ es COOR⁵.

Preferentemente, R⁵ es C₁₋₄ alquilo. Más preferentemente R⁵ es metilo.

Preferentemente, de acuerdo con la presente invención, Y es halógeno o un grupo sulfonato. Más preferentemente, de acuerdo con la presente invención, Y es halógeno. Muy preferentemente, de acuerdo con la presente invención, Y es bromo.

15 Utilizar pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 ópticamente enriquecidas o prácticamente ópticamente puras presenta la ventaja de reducir la proporción de estereoisómeros indeseables de los derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo (IV) y (VI) generados en el transcurso de la reacción, incrementando de este modo la productividad de todo el proceso.

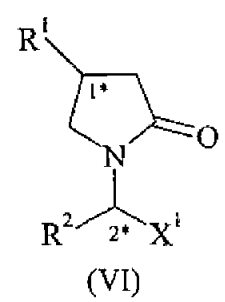
20 De manera ventajosa, el proceso de preparación de derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo de fórmula (IV) de acuerdo con la presente invención



25 donde

X es -CONR³R⁴ y R³ y R⁴ son hidrógeno

comprende además la amonólisis de los compuestos de fórmula (VI),



donde
X¹ es -COOR⁵ y R⁵ es C₁₋₄ alquilo.
Preferentemente, R⁵ es metilo.

5 La amonólisis se puede llevar a cabo de acuerdo con las condiciones descritas en la solicitud de patente internacional N° WO 03/014080 o de acuerdo con cualquier otro método convencional conocido por los expertos en la materia.

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

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

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

El término "epímeros" como se usa aquí, cuando se hace referencia a los diastereoisómeros, se define como dos diastereoisómeros que tienen un único centro estereogénico en una configuración diferente uno de otro.

Muy preferentemente los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (VI) son independientemente una mezcla de epímeros con respecto al centro estereogénico (2*).

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

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

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

La expresión "diastereoisoméricamente enriquecido" como se usa aquí cuando se

hace referencia a un compuesto en particular significa que al menos 95 %, preferentemente al menos 96 %, más preferentemente al menos 97 %, muy preferentemente al menos 98 %, incluso más preferentemente al menos 99 % del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (1*) en una configuración (R) o (S) determinada y que más del 50 %, preferentemente más del 75 %, más preferentemente más del 85 %, muy preferentemente más del 94 % del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (2*) en una configuración (R) o (S) determinada.

Más preferentemente, los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con la presente invención son prácticamente diastereoisoméricamente puros.

La expresión "prácticamente diastereoisoméricamente puro" como se usa aquí cuando se hace referencia a un compuesto en particular significa que al menos 95 %, preferentemente al menos 96 %, más preferentemente al menos 97 %, muy preferentemente al menos 98 %, incluso más preferentemente al menos 99 % del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (1*) en una configuración (R) o (S) determinada y que al menos 95 %, preferentemente al menos 96 %, más preferentemente al menos 97 %, muy preferentemente al menos 98 %, incluso más preferentemente al menos 99 % del compuesto tiene el centro estereogénico indicado por (2*) en una configuración (R) o (S) determinada.

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

Habitualmente, la amonólisis de compuestos de fórmula (VI) diastereoisoméricamente enriquecidos proporciona compuestos de fórmula (IV) diastereoisoméricamente enriquecidos.

Habitualmente, la amonólisis de compuestos de fórmula (VI) prácticamente diastereoisoméricamente puros proporciona compuestos de fórmula (IV) diastereoisoméricamente puros.

Preferentemente, la amonólisis se lleva a cabo en la mezcla de epímeros de los compuestos de fórmula (VI).

Generalmente, la configuración del centro estereogénico (1*) y la configuración del centro estereogénico (2*) de los compuestos de fórmula (IV) es la misma que la de los respectivos centro estereogénico (1*) y centro estereogénico (2*) de los compuestos de fórmula (VI).

Los compuestos de fórmula (IV) prácticamente diastereoisoméricamente puros y los compuestos de fórmula (VI) diastereoisoméricamente puros se pueden obtener, respectivamente, por separación de la mezcla de diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (IV) o de los compuestos de fórmula (VI), o alternativamente por separación, respectivamente, de la mezcla de epímeros de los compuestos de fórmula (IV) o de los compuestos de fórmula (VI) mediante cualquier técnica convencional conocida por los expertos en la materia.

Preferentemente, dicha separación se lleva a cabo por cromatografía, usando una fase estacionaria quirál o aquiral de acuerdo con los métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula (IV) diastereoisoméricamente enriquecidos y los compuestos de fórmula (VI) diastereoisoméricamente enriquecidos se pueden convertir respectivamente en los compuestos de fórmula (IV) prácticamente diastereoisoméricamente puros y los compuestos de fórmula (VI) prácticamente diastereoisoméricamente puros de acuerdo con técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia. Esto se puede llevar a cabo por ejemplo mediante separación o recristalización de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

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

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

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

Muy preferentemente, los compuestos de fórmula (IV) prácticamente diastereoisoméricamente puros y los compuestos de fórmula (VI) prácticamente diastereoisoméricamente puros tienen al menos 95 %, preferentemente al menos 96 %, más preferentemente al menos 97 %, muy preferentemente al menos 98 %, incluso más preferentemente al menos 99 % del centro estereogénico indicado por (2*) en una configuración (S).

Los compuestos de fórmula (IV) prácticamente diastereoisoméricamente puros y los

compuestos de fórmula (VI) prácticamente diastereoisoméricamente puros pueden sufrir una epimerización para proporcionar, respectivamente, una mezcla de epímeros de los compuestos de fórmula (IV) o de los compuestos de fórmula (VI) según se los definió precedentemente. Dicha mezcla de epímeros se puede separar posteriormente para
5 proporcionar compuestos de fórmula (IV) prácticamente diastereoisoméricamente puros o compuestos de fórmula (VI) prácticamente diastereoisoméricamente puros.

Generalmente, de acuerdo con la presente invención, dicha epimerización proporciona una mezcla de epímeros. Habitualmente, la relación de epímeros es menor de 100, preferentemente menor de 3, más preferentemente menor de 2 y muy preferentemente
10 igual a 1.

Por lo tanto, el proceso de acuerdo con la presente invención comprende además un paso de epimerización.

Generalmente la epimerización se lleva a cabo en el compuesto de fórmula (IV) prácticamente diastereoisoméricamente puro o en el compuesto de fórmula (VI) prácticamente diastereoisoméricamente puro que tiene un centro estereogénico (2*) en la configuración no deseada.
15

Por lo tanto, preferentemente el paso de epimerización se lleva a cabo en los compuestos de fórmula (IV) prácticamente diastereoisoméricamente puros o en los compuestos de fórmula (VI) prácticamente diastereoisoméricamente puros en los cuales el
20 centro estereogénico (2*) tiene configuración (R).

Más preferentemente, dicha epimerización se lleva a cabo en los compuestos de fórmula (IV) prácticamente diastereoisoméricamente puros en los cuales el centro estereogénico (2*) tiene configuración (R).

Muy preferentemente, dicha epimerización se lleva a cabo en los compuestos de
25 fórmula (IV) prácticamente diastereoisoméricamente puros, donde X es $-\text{CONH}_2$ y en los cuales el centro estereogénico (2*) tiene configuración (R).

Dicho paso de epimerización puede permitir el reciclado de los compuestos de fórmula (IV) o de fórmula (VI) prácticamente diastereoisoméricamente puros no deseados, reduciendo de este modo los desechos a escala industrial y aumentando así el rendimiento
30 de la producción.

La epimerización se lleva a cabo en general mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV) prácticamente diastereoisoméricamente puro o de un compuesto de fórmula (VI) prácticamente diastereoisoméricamente puro con una base en un solvente.

Habitualmente, la base se selecciona del grupo que consiste en hidruro de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, isopropóxido de sodio, terc-
35

butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio.

Cuando R^1 es un C_{2-4} alquenilo, la base es preferentemente isopropóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio. Estas bases impiden la obtención de subproductos indeseables que pueden resultar de la adición de la base al C_{2-4} alquenilo.

5 Se encontró inesperadamente que puede darse una adición de ese tipo, por ejemplo, cuando se hacen reaccionar metóxido de sodio o metóxido de potasio con un compuesto de fórmula (IV) o un compuesto de fórmula (VI) donde R^1 es un C_{2-4} alquenilo, particularmente 2,2-difluorovinilo.

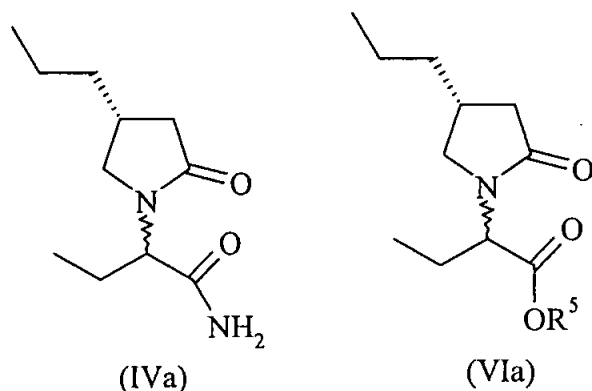
10 El solvente preferido se selecciona del grupo que consiste en isopropanol, terc-butanol, dimetoxietano y tolueno. El solvente que más se prefiere es isopropanol.

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

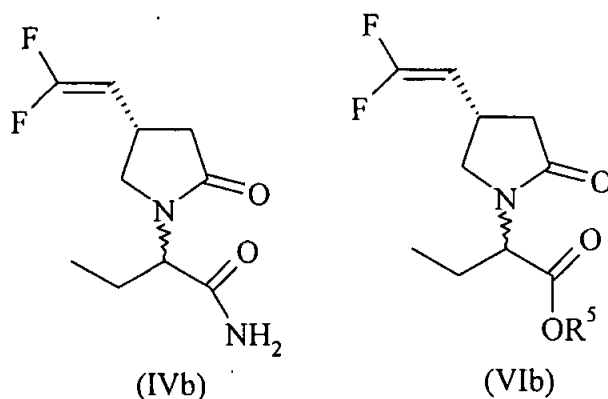
15 En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 fórmula (III) prácticamente ópticamente puras de como productos intermedios sintéticos.

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

20



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



En los compuestos (VIa) y (VIb), R^5 es según se lo definió precedentemente en la especificación.

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

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

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

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

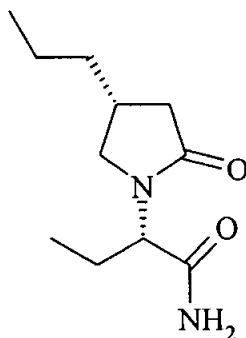
En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de 4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona para la síntesis de seletracetam (II).

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

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

Muy preferentemente, la presente invención se refiere al uso de (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona para la síntesis de seletracetam (II).

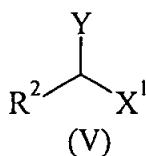
En una realización particular, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de brivaracetam (I)



(I)

donde dicho proceso comprende la reacción de (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona (IIIa) prácticamente ópticamente pura.

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



(V)

donde

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

R^2 es etilo

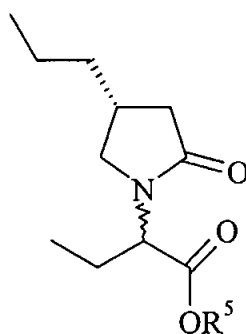
X^1 es $COOR^5$ y

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

Preferentemente R^5 es metilo.

- 15 Preferentemente, de acuerdo con la presente invención, Y es halógeno o un grupo sulfonato. Más preferentemente, de acuerdo con la presente invención, Y es halógeno. Muy preferentemente, de acuerdo con la presente invención, Y es bromo.

Preferentemente, el proceso de preparación de brivaracetam (I), comprende además la amonólisis de un compuesto de fórmula (VIa)



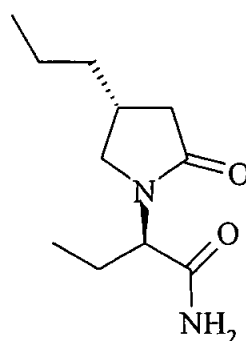
(VIa)

donde

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

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

5



(VII)

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

Más preferentemente, el proceso de preparación de brivaracetam (I), comprende además la separación de brivaracetam (I) y de un compuesto (VII) según se definió precedentemente.

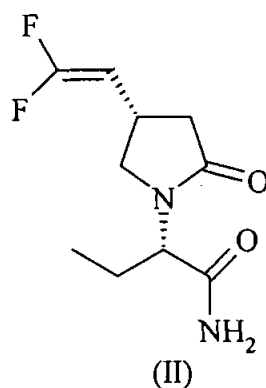
10

Muy preferentemente, el proceso de preparación de brivaracetam (I), comprende además la epimerización de un compuesto de fórmula (VII) en una mezcla de brivaracetam (I) y de un compuesto de fórmula (VII) según se definió precedentemente, donde dicha epimerización es seguida de otro paso de separación.

15

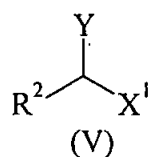
En una realización aún más preferida, el proceso de preparación de brivaracetam (I) comprende la iteración de dicha epimerización y dicho otro paso de separación.

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



donde dicho proceso comprende hacer la reacción de (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona (IIIb) prácticamente ópticamente pura.

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



donde

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

R^2 es etilo

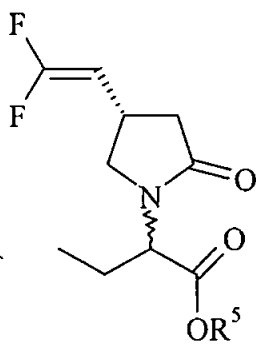
X^1 es $COOR^5$ y

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

Preferentemente R^5 es metilo.

15 Preferentemente, de acuerdo con la presente invención, Y es halógeno o un grupo sulfonato. Más preferentemente, de acuerdo con la presente invención, Y es halógeno. Muy preferentemente, de acuerdo con la presente invención, Y es bromo.

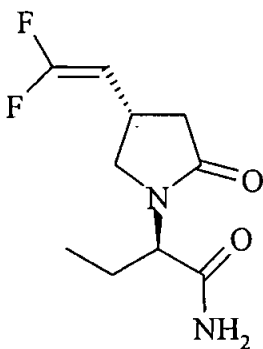
Preferentemente, el proceso de preparación de seletacetam (II), comprende además la amonólisis de un compuesto de fórmula (VIb)



(VIb)

donde
R⁵ es un C₁₋₄ alquilo
para proporcionar una mezcla de seletracetam (II) y un compuesto (VIII).

5



(VIII)

En el compuesto (VIb), R⁵ es preferentemente un metilo.
Más preferentemente, el proceso de preparación de seletracetam (II), comprende además, la separación de seletracetam (II) y de un compuesto (VIII) según se definió precedentemente.
Muy preferentemente, el proceso de preparación de seletracetam (II), comprende además la epimerización de un compuesto de fórmula (VIII) en una mezcla de seletracetam (I) y un compuesto de fórmula (VIII) según se definió precedentemente, donde dicha epimerización es seguida de otro paso de separación.
En una realización aún más preferida, el proceso de preparación de seletracetam (II) comprende la iteración de dicha epimerización y de dicho otro paso de separación.

10

15

EJEMPLOS

20

Los ejemplos siguientes se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no están concebidos ni se deben interpretar, en modo alguno, como limitantes de la invención.

Los técnicos con experiencia en el tema apreciarán que se pueden hacer variaciones y modificaciones corrientes de los ejemplos siguientes sin exceder el espíritu ni el alcance de la invención.

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

Los *espectros NMR* se registran en un espectrómetro con transformada de Fourier Bruker AC 250 equipado con un computador Aspect 3000 y con una sonda dual $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de 5 mm o un NMR Bruker DRX 400 FT equipado con un computador SG Indigo² y una sonda triple $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ de geometría inversa de 5 mm. El compuesto se estudia en solución de DMSO- d_6 (o CDCl_3) a una temperatura de sonda de 313 K o 300 K y a una concentración de 20 mg/ml. El instrumento tiene el lock en la señal del deuterio de DMSO- d_6 (o CDCl_3). Los desplazamientos químicos se informan en ppm a campo bajo de la señal del TMS tomado como estándar interno.

15 Los análisis de Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) se realizan utilizando uno de los sistemas siguientes:

- un sistema de HPLC Agilent serie 1100 montado con una columna INERTSIL ODS 3 C18, DP 5 μm , 250 X 4,6 mm. El gradiente va desde el 100 % del solvente A (acetonitrilo, agua, H_3PO_4 (5/95/0,001, v/v/v)) hasta el 100 % del solvente B (acetonitrilo, agua, H_3PO_4 (95/5/0,001, v/v/v)) en 6 min manteniéndose a 100 % de B durante 4 min. La velocidad de flujo se fija a 2,5 ml/min. La cromatografía se lleva a cabo a 35 °C.

20 - un sistema de HPLC HP serie 1090 montado con una columna HPLC Waters Symetry C18, 250 X 4,6 mm. El gradiente va desde el 100 % del solvente A (MeOH, agua, H_3PO_4 (15/85/0,001 M, v/v/M)) hasta el 100 % del solvente B (MeOH, agua, H_3PO_4 (85/15/0,001, v/v/M)) en 10 min manteniéndose a 100 % de B durante 10 min. La velocidad de flujo se fija a 1 ml/min. La cromatografía se lleva a cabo a 40 °C.

25 *Las mediciones espectrométricas de masas en modo LC/MS se realizan de la manera siguiente:*

Condiciones de HPLC:

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

El gradiente va desde el 100 % del solvente A (acetonitrilo, agua, TFA (10/90/0,1, v/v/v)) hasta el 100 % del solvente B (acetonitrilo, agua, TFA (90/10/0,1, v/v/v)) en 7 min manteniéndose en 100 % de B durante 4 min. La velocidad de flujo se fija a 2,5 ml/min y se usa una división de flujo 1/25 justo antes de la fuente API.

35 *Condiciones de MS:*

Las muestras se disuelven en acetonitrilo/agua, 70/30, v/v a una concentración de aproximadamente 250 µg/ml. Los espectros por API (+ o -) se realizan usando un espectrómetro de masas de trampa de iones LCQ FINNIGAN (San José, CA, EE.UU.). La fuente APCI se opera a 450 °C y el calentador capilar a 160 °C. La fuente ESI se opera a 3,5 kV y el calentador capilar a 210 °C.

Las mediciones de espectrometría de masas en modo DIP/EI se realizan de la manera siguiente: las muestras se vaporizan calentando la sonda desde 50 °C hasta 250 °C en 5 min. Los espectros EI (Impacto de Electrones) se registran utilizando un espectrómetro de masas cuadrupolar en tándem FINNIGAN (San José, CA, EE.UU.) TSQ 700. La fuente de temperatura se fija a 150°C.

Las mediciones espectrométricas de masas en un espectrómetro de masas cuadrupolar en tándem TSQ 700 (Finnigan MAT, San José, CA, EE.UU.) en modo GC/MS se realizan con un cromatógrafo de gases modelo 3400 (Varian, Walnut Creek, CA, EE.UU.) equipado con un inyector con o sin división de flujo y una columna de sílice fundida DB-5MS (15 m x 0,25 mm DI., 1 µm) de J&W Scientific (Folsom, CA, EE.UU.). Se usa helio (pureza 99,999 %) como gas portador. El inyector (CTC A200S muestreador automático) y la línea de transferencia operan a 290 y 250 °C, respectivamente. La muestra (1 µl) se inyecta en modo sin división y la temperatura del horno se programa como sigue: 50°C durante 5 min, aumentando a 280°C (23°C/min) y manteniéndose durante 10 min. El espectrómetro TSQ 700 opera en modo impacto electrónico (EI) o ionización química (CI/CH₄) (rango de masas 33 - 800, tiempo de exploración 1,00 s). La fuente de temperatura se fija a 150°C.

La rotación específica se registra en un polarímetro Perkin-Elmer 341. El ángulo de rotación se registra a 25°C en soluciones al 1 % en MeOH. Para algunas moléculas, el solvente es CH₂Cl₂ o DMSO, debido a problemas de solubilidad.

Los puntos de fusión se determinan en un fusiómetro tipo Tottoli Büchi 535 o 545, y no se corrigen, o mediante la temperatura de inicio en un Perkin Elmer DSC 7.

Las separaciones por cromatografía preparativa se realizan en gel de sílice 60 de Merck, tamaño de partícula 15-40 µm, referencia 1.15111.9025, utilizando columnas de compresión axial Novasep (80 mm d.i.), velocidades de flujo entre 70 y 150 ml/min. La cantidad de gel de sílice y de mezclas solventes es según se describe en los procedimientos individuales.

Las separaciones quirales por cromatografía preparativa se realizan en una columna DAICEL CHIRALPAK® AD 20 µm, 100*500 mm utilizando un instrumento fabricado internamente con varias mezclas de alcoholes inferiores y alcanos C₅ a C₈ lineales,

ramificados o cíclicos a ± 350 ml/min. Las mezclas solventes son según se describen en los procedimientos individuales.

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

- 5 Los espectros NMR se registran en un espectrómetro Bruker 400 MHz como soluciones en cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamiento químicos se expresan en partes por millón (ppm, δ) a campo bajo del tetrametilsilano usando la señal del solvente deuterado (CDCl_3) como referencia.

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

- 15 Los espectros de Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) se registran en un Alliance Waters 2695 equipado con una columna Sunfire C18 (3,5 μm 2,1 x 150 mm). GRAD 90/10 es un método de gradiente en el cual el gradiente va desde la composición inicial de los solventes (solvente A (H_2O , 80 % v/v), solvente B (CH_3CN , 10 % v/v) y solvente C (H_2O + 1 % H_3PO_4 v/v, 10 % v/v) hasta la composición final de los solventes (solvente A (H_2O , 0 % v/v), solvente B (CH_3CN , 90 % v/v) y solvente C (H_2O + 1 % H_3PO_4 v/v, 10 % v/v)) en 10 minutos y es seguido de un período de reequilibrio de 5 minutos en la composición inicial de los solventes. ISO80 en un método isocrático en el cual la composición del eluyente es: solvente A (H_2O + 1 % H_3PO_4 v/v, 80 % v/v) y solvente B (CH_3CN + 1 % H_3PO_4 v/v, 20 % v/v). ISO85 en un método isocrático en el cual la composición del eluyente es: solvente A (H_2O + 1 % H_3PO_4 v/v, 85 % v/v) y solvente B (CH_3CN + 1 % H_3PO_4 v/v, 15 % v/v).

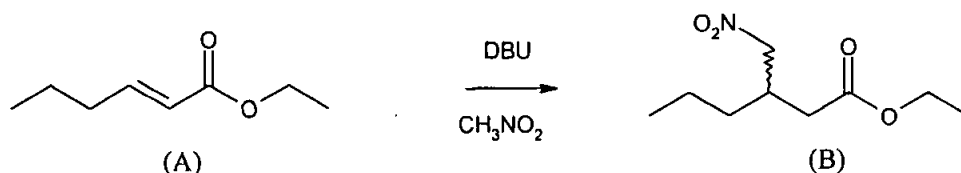
- 25 Los espectros de cromatografía gaseosa se registran en un Agilent serie 6890 equipado con una columna Altech GC DB-5MS (15 m x 0,25 mm).

- 30 Espectroscopía de masas (MS): Los espectros por API se realizaron usando un espectrómetro de masas de trampa de iones LCQ FINNIGAN (San José, CA, EE.UU.). La fuente de APCI se opera a 450°C y el calentador capilar a 160°C. La fuente de ESI se opera a 3,5 kV y el calentador capilar a 210 C.

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

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

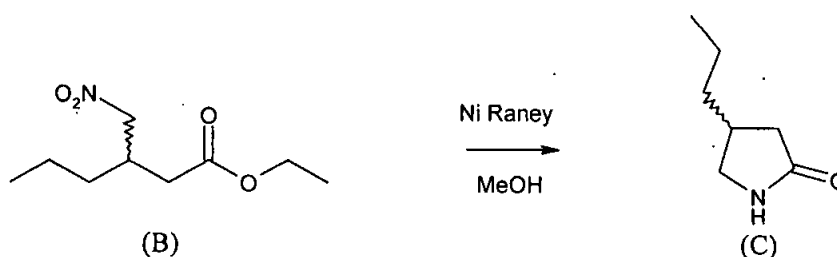
1.a. Síntesis del éster etílico del ácido 3-nitrometil-hexanoico (B)



A una solución en agitación de éster etílico del ácido hex-2-enoico (A) (450 g, 3,164 mol, 1 eq) en nitrometano (858 ml, 15,822 mol, 5 eq) enfriada a 0°C, se le agregan gota a gota, en corriente de nitrógeno, 481,8 g (3,164 mol, 1 eq.) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La mezcla de reacción se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h y se enfría rápidamente con solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M para obtener un pH = 4. La solución se extrae con éter dietílico (500 ml + 2 x 300 ml). Las capas orgánicas se secan con MgSO₄, se filtran y concentran para obtener un residuo oleoso (672,13 g, pureza por HPLC = 78,9 %) que se purifica por cromatografía de líquidos eluyendo con diclorometano. Se obtienen 639,41g de éster etílico del ácido 3-nitrometil-hexanoico (B) (rendimiento = 99,4 %).

GC/MS: MH⁺ = 204

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

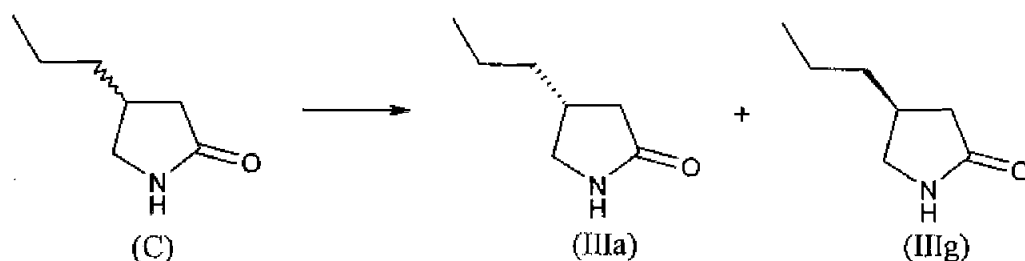


Se diluyen 300 g (1,476 mol) de éster etílico del ácido 3-nitrometil-hexanoico (B) en metanol (500 ml). La mezcla se transfiere a un autoclave de 1 L. La mezcla de reacción se deja reaccionar a 55°C a 50 bar de presión de hidrógeno durante 28 h. El catalizador se filtra en celite y se lava con metanol. El filtrado se recubre con 500 ml de diclorometano. Después, la solución se extrae con agua (2 x 400 mL). Las capas orgánicas se secan con MgSO₄, se filtran y concentran para obtener un residuo oleoso (177,12 g, pureza por HPLC = 82,6 %) que se purifica por destilación (110°C, 7,10-2 mbar). Se obtienen 147,82 g de (C) (Rendimiento = 78,7 %).

GC/MS: M⁺ = 127

¹H NMR δ 0,90 (t, 11,22 Hz, 3 H); 1,35 (m, 4 H); 1,97 (m, 1 H); 2,42 (m, 2 H); 2,99 (dd, 15,13, 10,74 Hz, 1 H); 3,46 (m, 1 H); 6,43 (m, 1 H)

1.c. Síntesis de (R)- y (S)-4-propil-pirrolidin-2-ona (IIIa) y (IIIg) prácticamente ópticamente puras



Se separan 343 g de 4-propil-pirrolidin-2-ona (C) mediante cromatografía de líquidos en una columna CHIRALPAK® AD (100 x 500 mm) eluyendo con propanol 8 %, etanol 2 %, hexano 90 %, DEA 0,1 %.

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

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

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

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

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

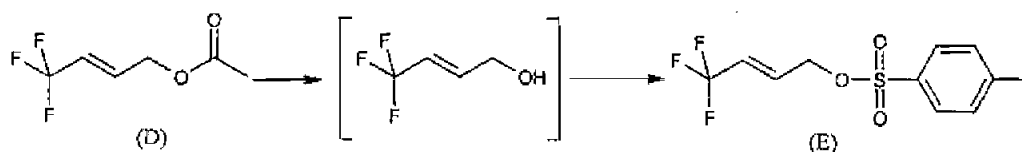
$[\alpha]_D$ del compuesto de fórmula (IIIa) = +2,33°

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

Ejemplo 2-Síntesis de (S)- y (R)-4-(2,2-difluoro-vinil)pirrolidin-2-ona (IIIb) y (IIIf)

prácticamente ópticamente puras

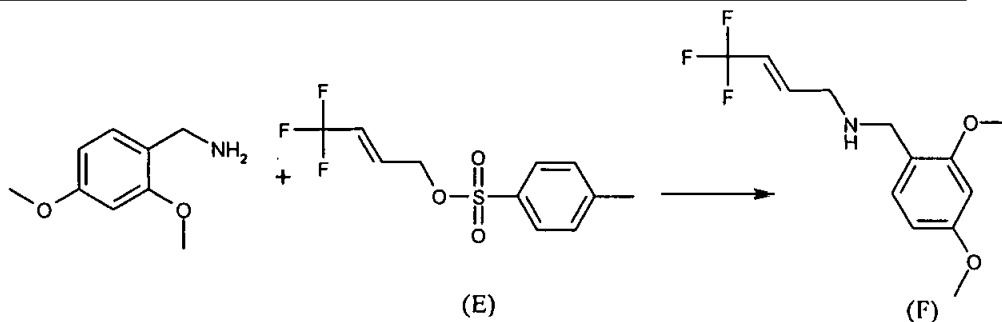
2.a. Síntesis del éster 4,4,4-trifluoro-but-2-enílico del ácido toluen-4-sulfónico (E)



Se agregan una solución de hidróxido de sodio (524 g, 13,1 mol) en agua (2 L) y bromuro de benciltriethylamonio (88 g, 0,32 mol) a una solución en agitación de éster 4,4,4-trifluorobut-2-enílico del ácido acético (D) (882 g, 5,25 mol) en tolueno (2,8 L) a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se controla por GC y se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agrega lentamente gota a gota una solución de cloruro de p-toluensulfonilo (950 g, 4,98 mol) en tolueno (3L) a una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo de 25°C.

La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y se lava con agua. Las capas orgánicas se secan sobre MgSO_4 y se concentran hasta sequedad para producir 1.380 g de (E) (rendimiento = 94 %)

GC/MS: M^+ 2802.b. Síntesis de (2,4-dimetoxi-bencil)-4,4,4-(trifluoro-but-2-enil)-amina (F)

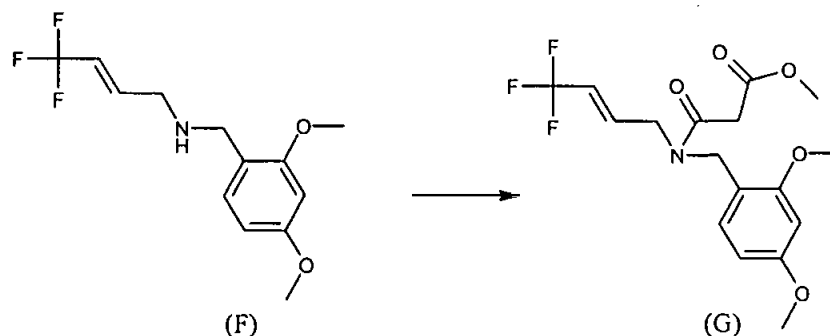
Se agrega lentamente una solución de éster 4,4,4-trifluoro-but-2-enílico del ácido toluen-4-sulfónico (E) (642 g, 2,29 mol) en tolueno (2 L) a una mezcla de reacción en agitación de 2,4-dimetoxi-bencilamina (401 g, 2,40 mol) y carbonato de potasio (700 g, 5,06 mol) en tolueno (4 L) a 65°C. La mezcla se agita a 65°C durante toda la noche y se extrae con una solución de HCl (2 x 5 L, 1 N).

A la capa acuosa del ácido lavada con tolueno (4 x 7 L) se le agrega carbonato de potasio hasta que se mide un pH > 8 en esta capa. Esta capa se extrae con tolueno (2 x 7 L).

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

LC/MS: MH^+ = 276

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



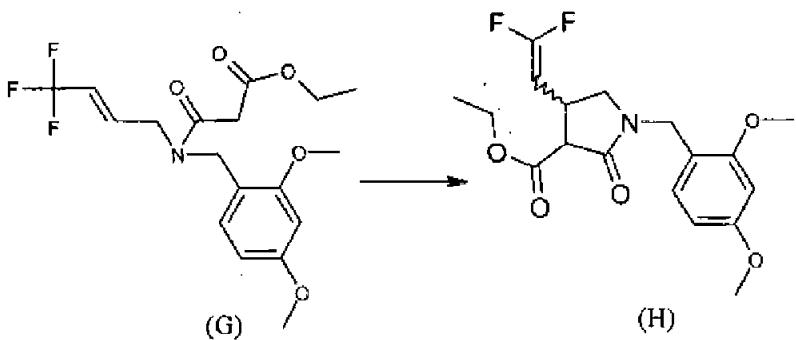
Se agrega gota a gota ácido sulfúrico concentrado (344 g, 3,5 mol) a monoetilmalonato de potasio (695 g, 4,08 mol) en acetonitrilo (7 L) a 0°C. La solución se agita durante 30 minutos a 0°C. Se agrega N,N'-carbonildiimidazol (659 g, 4,06 mol) a 0°C a la mezcla de reacción. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y se agrega (F) (625 g, 2,27 mol). Después de 30 minutos a 0°C, el precipitado insoluble se elimina por filtración. El filtrado se concentra hasta sequedad. Se agrega tolueno al residuo y esta

solución se lava con agua y con una solución de HCl (1 N). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra para producir 888 g de (G) (rendimiento = 100 %).

LC/MS: MH⁺ = 376

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

5



Se agregan bromuro de benciltriethylamonio (92 g, 1,04 mol) y carbonato de potasio (188 g, 1,36 mol) a una solución en agitación a reflujo de (G) (779 g, 2,00 mol) en acetona (4 L).

10

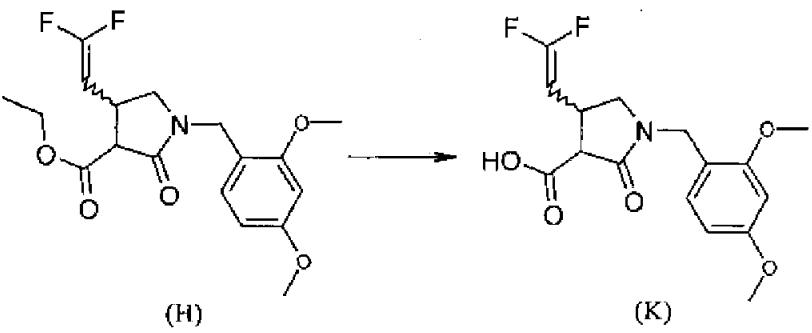
Después de 4 horas, se agregan 200 g de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo durante toda la noche. Se agregan dos veces 200 g de carbonato de potasio (con 4 horas de separación). El precipitado insoluble se separa por filtración. El filtrado se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra para producir 748 g de (H). El producto se usa como tal en la reacción siguiente.

15

LC/MS: MH⁺ = 370 (dos picos)

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

20

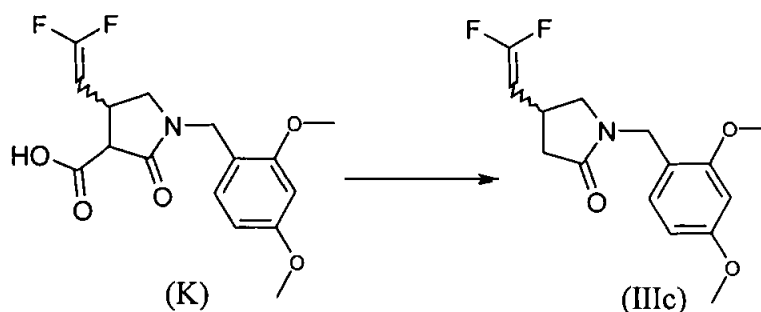


Se agrega una solución de carbonato de potasio (581 g, 4,20 mol) en agua (4 L) a una solución en agitación a reflujo de (H) en metanol (1 L). La mezcla se agita durante 18

h, se lava con tolueno (2 x 5 L) y se acidifica hasta un pH<2 con HCl concentrado (750 mL). Después la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Esta capa orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra para producir 615 g de (K) (rendimiento = 89 %).

5 LC/MS: MH⁺ = 342 (dos picos)

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



10

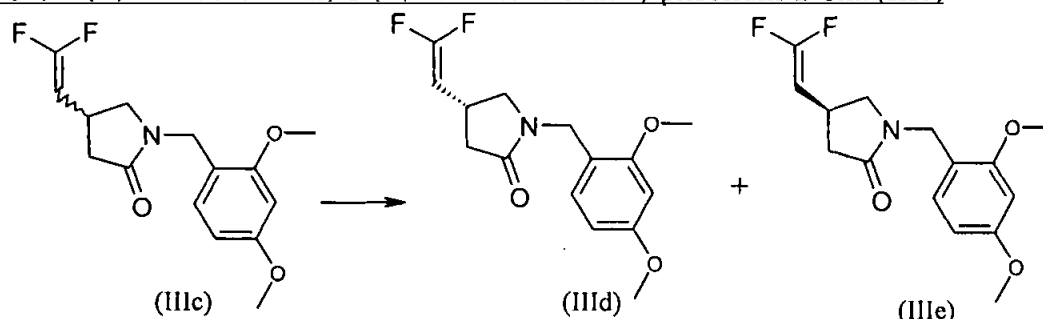
Una suspensión de (K) en metil isobutil cetona (MIBK-5 L) se calienta a 116°C durante toda la noche. La evaporación del solvente produce 564 g de (IIIc). El producto se usa en la reacción siguiente sin purificación adicional.

LC/MS: MH⁺ = 298

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

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

20

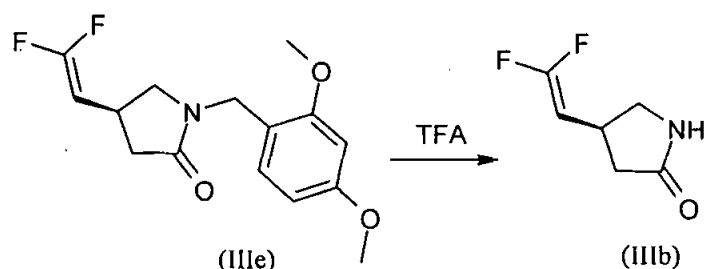


Se obtienen (IIIId) y (IIIE) por separación de (IIIc) mediante cromatografía de líquidos en columna CHIRALPAK® AS-H (mezcla de i-PrOH 50 % - heptano 50 % como solvente de elución)

HPLC quiral: (IIIId): tiempo de retención = 14,65 minutos; $[\alpha]_D$: +4.37°

(IIIe): tiempo de retención = 22,56 minutos; $[\alpha]_D$: -3.76°

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



10 Se calientan a reflujo 21,69 g (73 mmol) de (IIIe) en 100 ml de ácido trifluoroacético (TFA) a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría después hasta temperatura ambiente bajo un flujo de nitrógeno. El solvente se elimina a presión reducida. El residuo se vierte en agua (250 ml) y se enfría rápidamente con carbonato ácido de sodio hasta que se obtiene un pH = 8. La mezcla heterogénea resultante se filtra y la fase acuosa se extrae con diclorometano (4 x 250 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre

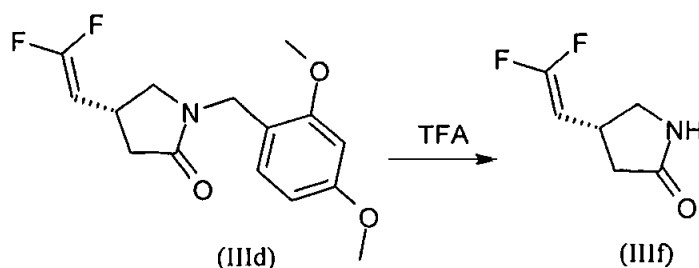
15 MgSO_4 , se filtra y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. El residuo se purifica usando cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 98,5/1,5 como solvente de elución) para producir 6,2 g (rendimiento = 58 %) de (IIIb).

NMR¹H: δ 2,20 (dd, 16,60; 8,05 Hz, 1 H); 2,62 (dd, 16,60; 8,80 Hz, 1 H); 2,98 (dd, 9,81; 7,04 Hz, 1 H); 3,09 (d, 8,05 Hz, 1 H); 3,44 (m, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 3,81 (s, 3 H) 4,18

20 (m, 1 H); 4,41 (s, 2 H); 6,45 (m, 2 H); 7,14 (m, 1 H).

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

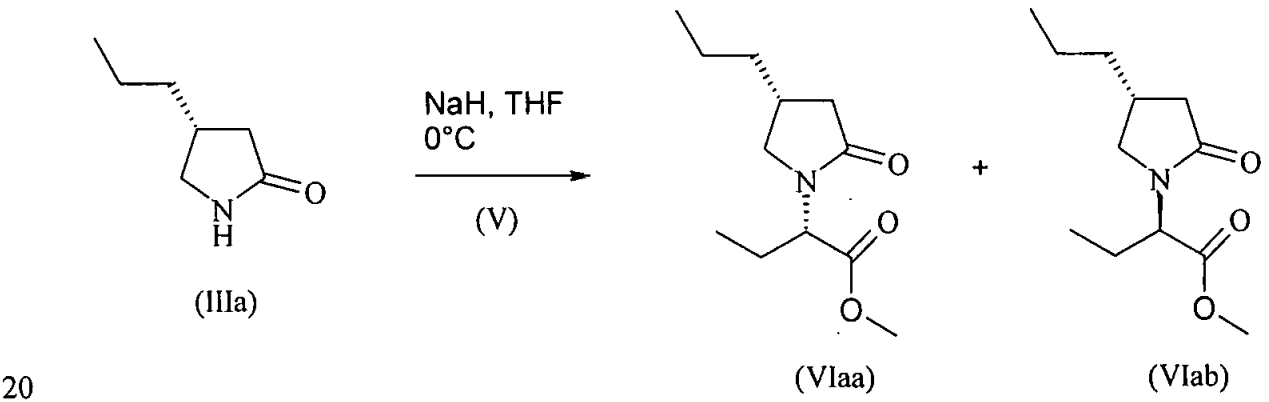
25 2.i. Síntesis de (R)-4-(difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona (IIIIf) prácticamente ópticamente pura.



Se calientan a reflujo 21,42 g (72 mmol) de (IIIId) en 100 ml de ácido trifluoroacético (TFA) a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría después hasta temperatura ambiente bajo flujo de nitrógeno. El solvente se elimina a presión reducida. El residuo se vierte en agua (250 ml) y se enfría rápidamente con carbonato ácido de sodio hasta que se obtiene un pH = 8. La mezcla heterogénea resultante se filtra y la fase acuosa se extrae con diclorometano (4 x 250 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO₄, se filtra y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. El residuo se purifica usando cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol 98,5/1,5 como solvente de elución) para producir 7,5 g (rendimiento = 72 %) de (IIIIf).

NMR¹H: δ 2,20 (dd, 16,60; 8,05 Hz, 1 H); 2,62 (dd, 16,60; 8,80 Hz, 1 H); 2,98 (dd, 9,81; 7,04 Hz, 1 H); 3,09 (d, 8,05 Hz, 1 H); 3,44 (m, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 3,81 (s, 3 H) 4,18 (m, 1 H); 4,41 (s, 2 H); 6,45 (m, 2 H); 7,14 (m, 1 H).
(IIIIf): tiempo de retención = 10,1 minutos; [α]_D: = + 6,64°

Ejemplo 3-Síntesis de brivaracetam (I)
3.a. Síntesis de los ésteres metílicos (S) y (R) del ácido 2-((R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il)-butírico (VIaa) y (VIab)



Una suspensión espesa de suspensión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (0,94 g, 23,4 mmol) en tetrahydrofurano (30 mL) se enfría a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se le agrega una solución de (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona (IIIa) prácticamente ópticamente pura (2 g, 15,7 mmol) en tetrahydrofurano (2 mL) durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agita 10 min a 0°C, después se agrega una solución de éster metílico del ácido metil-2-bromo-butírico (V) (3,69 g, 20,4 mmol) en tetrahydrofurano (2mL) durante un período de 20 minutos. La mezcla de reacción se agita a 0°C hasta conversión máxima del material de partida y después la mezcla de reacción se deja templar a

temperatura ambiente y se diluye con agua (20 mL). El tetrahidrofurano se elimina por evaporación y el residuo se extrae con acetato de isopropilo (20 ml + 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan para proporcionar 3 g (13,2 mmol, 86 %) de una mezcla de epímeros del compuesto (VIa), como una mezcla del epímero (VIaa) y el epímero (VIab), respectivamente.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) de la mezcla de epímeros (VIaa) y (VIab): δ = 4,68 (dd, J = 10,8; J = 5,1; 2x1H) ; 3,71 (s, 2x3H); 3,60 (t app, J = 8,2, 1H); 3,42 (t app, J = 8,7; 1H); 3,13 (dd, J = 9,2, J = 6,8; 1H); 2,95 (dd, J = 9,2, J = 6,8; 1H); 2,56 (dd, J = 16,6; J = 8,7; 2x1H); 2,37 (dm, 2x1H); 2,10 (m, 2x1H); 2,00 (m, 2x1H); 1,68 (m, 2x1H); 1,46 (m, 2x2H); 1,36 (m, 2x2H); 0,92 (m, 2x6H).

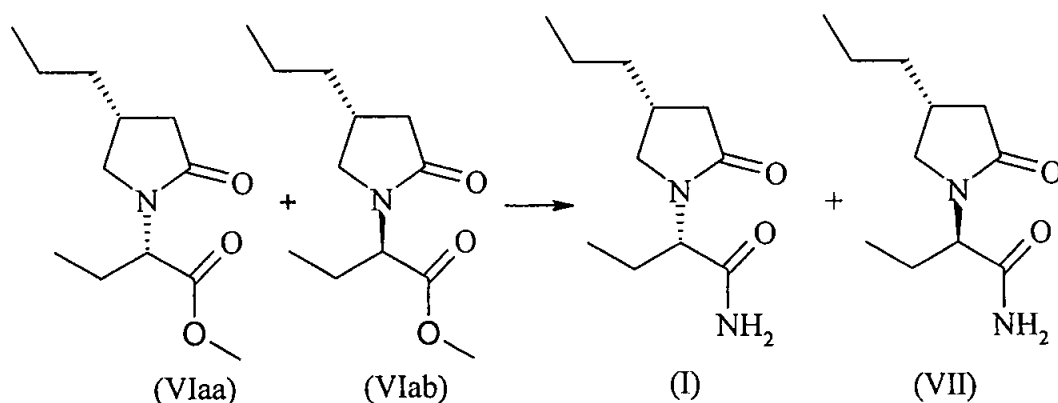
^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) de la mezcla de epímeros (VIaa) y (VIab): δ = 175,9; 175,2; 171,9; 55,3; 52,4; 49,8; 49,5; 38,0; 37,8; 37,3; 36,9; 32,5; 32,2; 22,6; 22,4; 21,0; 14,4; 11,2; 11,1

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

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

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

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



Una solución de (VIaa) y (VIab) obtenida en un paso de reacción previo (1,46 g, 6,4 mmol) en amoníaco acuoso 50 % p/p (18 mL) a 0°C se agita a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Un precipitado blanco que aparece durante la reacción, se filtra, se lava con agua y se seca para producir 0,77 g (3,6 mmol, rendimiento = 56 %) de sólido blanco que es una mezcla de brivaracetam (I) y de compuesto (VII) en una relación 1:1.

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

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

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

Punto de fusión de la mezcla de (I) y (VII) = 104,9°C (calentar desde 40°C hasta 120°C a 10°C/min)

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

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

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

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

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

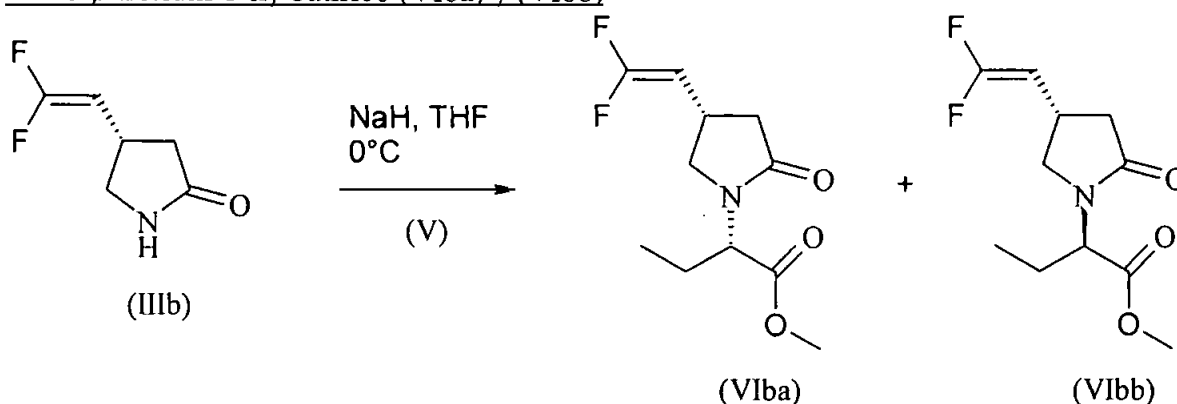
El compuesto (VII) (200 mg, 0,94 mmol) se agrega a una solución de *tert*-butoxido de sodio (20 mg, 10 % p/p) en isopropanol (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evapora para proporcionar 200 mg (0,94 mmol, 100 %) de un sólido blanco. Dicho sólido blanco es una

mezcla de brivaracetam (I) y de (VII) en una relación 49,3 / 50,7.

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

5 Ejemplo 4-Síntesis de seletracetam (II)

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



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

^1H NMR de la mezcla de los epímeros (VIba) y (VIbb) (400 MHz, CDCl_3): δ = 4,69 (dd, J = 10,8; J = 5,2; 2x1H); 4,31 (m, 2x1H); 3,72 (s, 2x3H); 3,75-3,70 (m, 1H); 3,51 (t app, J = 8,3; 1H); 3,30-3,05 (m, 2x2H); 2,67 (ddd, J = 16,7; J = 8,5; J = 3,3, 2x1H); 2,26 (dd app, J = 16,7; J = 7,9; 2x1H); 2,02 (m, 2x1H); 1,67 (m, 2x1H); 0,93 (t, J = 7,6; 2x3H).

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

HPLC (GRAD 90/10) de la mezcla de epímeros (VIba) y (VIbb): tiempo de

CHIRALPAK® AD 20 μm , 100*500 mm a 30°C con un flujo de 300 mL/min, 50 % EtOH – 50 % Heptano. La separación proporciona 3,70 g (50 %) del compuesto (VIII), tiempo de retención = 20 minutos y 3,65g (49 %) de los compuestos (II), tiempo de retención = 31 minutos.

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

10 ^1H NMR del compuesto (VIII) (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,09 (s, ancho, 1H); 5,33 (s, ancho, 1H); 4,45 (t app, J = 8,6; 1H); 4,25 (dd, J = 24,1; J = 9,7, 1H); 3,68 (t app, J = 8,6; 1H); 3,18 (m, 1H); 3,13 (m, 1H); 2,65 (dd, J = 17,2; J = 8,6; 1H); 2,29 (dd, J = 17,2; J = 8,0; 1H); 1,97 (m, 1H); 1,68 (m, 1H); 0,93 (t, J = 6,9; 3H).

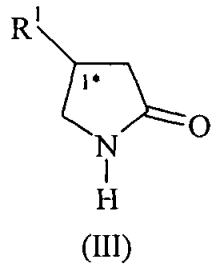
4c. Epimerización de un compuesto de fórmula (VIII)

15 El compuesto de fórmula (VIII) (500 mg, 2,16 mmol) se agrega a una solución de *tert*-butóxido de sodio (50 mg, 10 % p/p) en isopropanol (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h y un precipitado blanco aparece durante la reacción. La suspensión espesa se enfría hasta 5°C y se agita durante 30 minutos a 5°C. El precipitado se filtra y se seca para proporcionar 150 mg (0,65 mmol, 30
20 %) de un sólido blanco. Dicho sólido blanco es una mezcla de seletracetam (II) y de compuesto (VIII) en una relación 47,9 / 52,1.

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

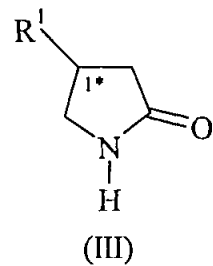
REIVINDICACIONES

1. Las pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 ópticamente enriquecidas de fórmula (III),



donde R¹ es etilo, n-propilo, un C₁₋₃ alquilo sustituido con al menos un halógeno o un C₂₋₄ alquenilo.

2. Las pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 prácticamente ópticamente puras de fórmula (III),



donde R¹ es etilo, n-propilo, un C₁₋₃ alquilo sustituido con al menos un halógeno o un C₂₋₄ alquenilo.

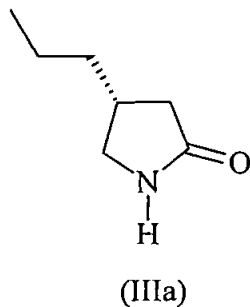
3. Las pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R¹ es n-propilo.

4. Las pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 2 donde R¹ es 2,2-difluorovinilo.

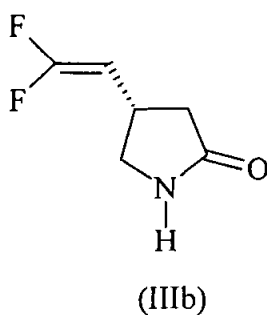
5. Las pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 3 donde el centro estereogénico (1*) tiene configuración (R).

6. Las pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) de acuerdo con la reivindicación 4 donde el centro estereogénico (1*) tiene configuración (S).

7. El compuesto (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona de fórmula (IIIa)

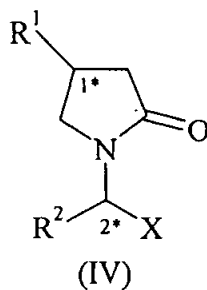


8. El compuesto (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona de fórmula (IIIb)



9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8 que es prácticamente ópticamente puro.

10. Un proceso para la preparación de derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo de fórmula (IV)



donde

R¹ es etilo, n-propilo, un C₁₋₃ alquilo sustituido con al menos un halógeno o un C₂₋₄ alquénilo;

R² es C₁₋₄ alquilo o C₂₋₄ alquénilo.

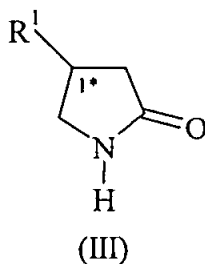
X es $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ o $-\text{CN}$;

R^3 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^4 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

- 5 que comprende la reacción de una pirrolidin-2-ona sustituida en la posición 4 de fórmula (III) ópticamente enriquecida,

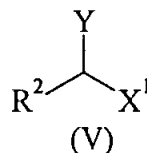


donde R^1 es etilo, n-propilo, un C_{1-3} alquilo sustituido con al menos un halógeno o un C_{2-4} alquenilo.

10

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10 donde la pirrolidin-2-ona sustituida en la posición 4 de fórmula (III) es prácticamente ópticamente pura.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11 donde la
15 pirrolidin-2-ona sustituida en la posición 4 de fórmula (III) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V)



donde

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

20 X^1 es $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COOR}^5$ o $-\text{CN}$;

R^3 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R^4 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

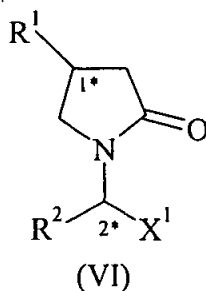
R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; e

Y es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, un grupo sulfonato o $-\text{N}_2^+$.

25

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12 donde la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (V) proporciona un compuesto de

fórmula (VI)



donde

5 R^1 es etilo, n-propilo, un C_{1-3} alquilo sustituido con al menos un halógeno o un C_{2-4} alqueno;

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

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

R^3 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

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

R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.

14. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 donde R^1 es n-propilo.

15

15. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 donde R^1 es 2,2-difluorovinilo.

16. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15 donde X es $-\text{CONR}^3\text{R}^4$.

20

17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16 donde R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno.

18. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17 donde X^1 es $-\text{COOR}^5$.

25

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18 donde R^5 es un C_{1-4} alquilo.

20. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 y 19 que

30

comprende la amonólisis del compuesto de fórmula (VI).

21. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 20 donde los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (VI) son independientemente una
5 mezcla de epímeros.

22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21 donde el compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (VI) son una mezcla de epímeros con respecto al centro estereogénico (2*).
10

23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 22 donde dicha mezcla de epímeros comprende a los epímeros en una relación igual a 1.

24. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 22 donde los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (VI) son independientemente diastereoisoméricamente enriquecidos.
15

25. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 22 donde los compuestos de fórmula (IV) y los compuestos de fórmula (VI) son independientemente prácticamente diastereoisoméricamente puros.
20

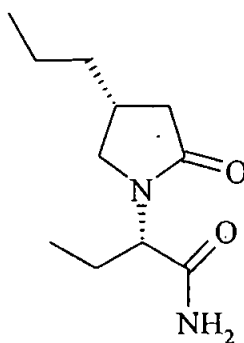
26. Un proceso de preparación de compuestos de fórmula (IV) prácticamente diastereoisoméricamente puros de acuerdo con la reivindicación 25 que comprende la separación de la mezcla de epímeros del compuesto de fórmula (IV).
25

27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26 que comprende la epimerización del compuesto de fórmula (IV) para proporcionar una mezcla de epímeros del compuesto de fórmula (IV).
30

28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 27 donde el centro estereogénico (2*) del compuesto de fórmula (IV) que sufre epimerización está en la configuración (R).
35

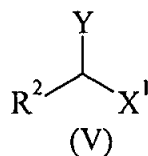
29. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27 y 28 que comprende la iteración del paso de separación y del paso de epimerización.

30. Un proceso para la preparación de brivaracetam (I)



(I)

5 donde dicho proceso comprende hacer reaccionar (R)-4-propil-pirrolidin-2-ona (IIIa) prácticamente ópticamente pura con un compuesto de fórmula (V),



(V)

donde

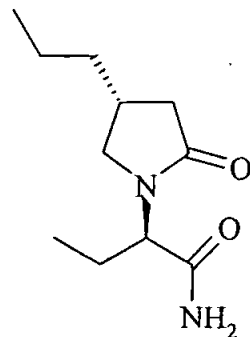
10 Y es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, un grupo sulfonato o $-N_2^+$,

R^2 es etilo

X^1 es $COOR^5$ y

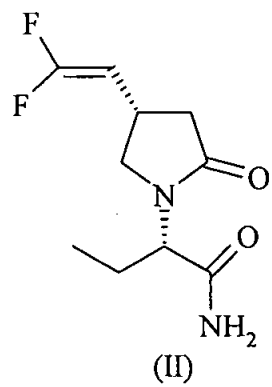
R^5 es un C_{1-4} alquilo.

15 31. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 30 que comprende la epimerización de un compuesto de fórmula (VII).

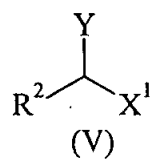


(VII)

32. Un proceso para la preparación de seletracetam (II)

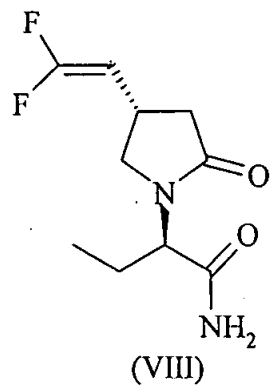


5 donde dicho proceso comprende hacer reaccionar (S)-4-(2,2-difluoro-vinil)-pirrolidin-2-ona (IIIb) prácticamente ópticamente pura con un compuesto de fórmula (V),



10 donde
 Y es un grupo saliente seleccionado entre halógeno, un grupo sulfonato o -N₂⁺,
 R² es etilo
 X¹ es COOR⁵ y
 R⁵ es un C₁₋₄ alquilo.

15 33. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 32 que comprende la epimerización de un compuesto de fórmula (VIII).



5

34. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 33 donde Y es un halógeno.

35. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34 donde Y es bromo.

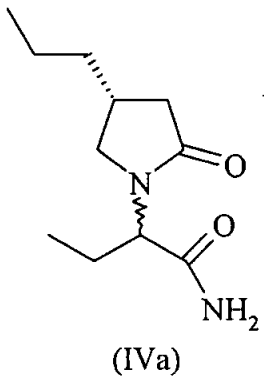
10

36. El uso de pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) ópticamente enriquecidas como productos intermedios sintéticos.

37. El uso de pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) prácticamente ópticamente puras como productos intermedios sintéticos.

15

38. El uso de pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) prácticamente ópticamente puras para la síntesis de compuestos de fórmula (IVa) diastereoisoméricamente enriquecidos

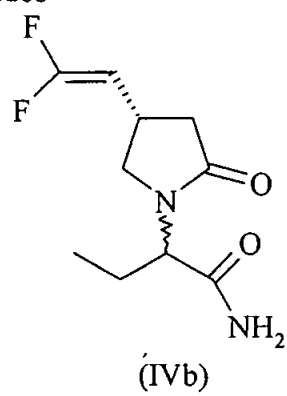


20

39. El uso de pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) prácticamente ópticamente puras para la síntesis de compuestos de fórmula (IVb)

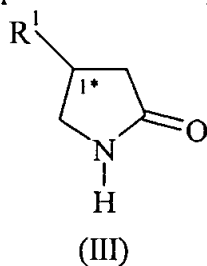
94

diastereoisoméricamente enriquecidos



RESUMEN

La presente invención se refiere a pirrolidin-2-onas sustituidas en la posición 4 de fórmula (III) ópticamente enriquecidas o prácticamente ópticamente puras,



5

y su uso para la síntesis de derivados 2-oxo-pirrolidin-1-ilo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference B0013 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/008852	International filing date (day/month/year) 12/09/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/09/2005
Applicant UCB S.A.		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 9 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

4-SUBSTITUTED PYRROLIDIN-2-ONES AND THEIR USE

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/008852

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A D1	WO 2005/054188 A (UCB, S.A; KENDA, BENOIT; MICHEL, PHILIPPE; QUESNEL, YANNICK) 16 June 2005 (2005-06-16) cited in the application page 42, compounds a5 and a6; page 44, line 19 to page 45, line 4; page 52, line 9, starting compound	1-4,7,8
A D2	US 2003/040631 A1 (SURTEES JOHN ET AL) 27 February 2003 (2003-02-27) page 5, compounds (B') and (B") ----- -/--	1-3,5-7, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 2007

Date of mailing of the international search report

06/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/008852

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A D3	B. M. KENDA ET AL: "Discovery of 4-Substituted Pyrrolidone Butanamides as New Agents with Significant Antiepileptic Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 47, no. 3, 2004, pages 530-549, XP002379289 page 534, table 5, compounds 67-70, 83alpha, 83beta	1-3,5-7, 9
A D4	T. R. BELLIOTTI ET AL: "Structure-Activity Relationships of Pregabalin and Analogues That Target the alpha2-delta Protein" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 7, 7 April 2005 (2005-04-07), pages 2294-2307, XP002379290 page 2297, scheme 8, compound 48 page 2304, column 1, lines 51-59	1,2,5,6
A D5	BRENNER M ET AL: "ENANTIOSELECTIVE PREPARATION OF GAMMA-AMINO ACIDS AND GAMMA-LACTAMS FROM NITRO OLEFINS AND CARBOXYLIC ACIDS, WITH THE VALINE-DERIVED 4-ISOPROPYL-5,5-DIPHENYL-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONE AS AN AUXILIARY" HELVETICA CHIMICA ACTA, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL, CH, vol. 82, no. 12, 1999, pages 2365-2379, XP001024955 ISSN: 0018-019X page 2369, scheme 5, compounds 3a-g page 2375, lines 25-37	1,2,5,6
A D6	WO 00/76958 A (WARNER-LAMBERT COMPANY; BELLIOTTI, THOMAS, RICHARD; BRYANS, JUSTIN, ST) 21 December 2000 (2000-12-21) page 31, compound 24; page 39, line 15, iodo intermediate; page 65, compounds 85 and 87; page 69, compound 95	1,2,7-9
A D7	EP 1 386 912 A (EISAI CO., LTD) 4 February 2004 (2004-02-04) paragraph [0313]	1-3
A D8	WO 97/44318 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY; DI COSIMO, ROBERT; FALLON, ROBERT) 27 November 1997 (1997-11-27) examples 30-35	1,2
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/008852

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A D ⁹	WO 01/62726 A (UCB, S.A; DIFFERDING, EDMOND; KENDA, BENOIT; LALLEMAND, BENEDICTE; MAT) 30 August 2001 (2001-08-30) cited in the application pages 50, 51 and 53, paragraphs 6.1, 6.2.3; 6.3.1	8, 10, 32
A D ¹⁰	WO 03/014080 A (UCB, S.A; ATEs, CELAL; SURTEES, JOHN; BURTEAU, ANNE-CATHERINE; MARMON,) 20 February 2003 (2003-02-20) cited in the application page 13, lines 15-18; page 14, scheme 7; page 14, lines 25-29; page 15, scheme 8 and lines 3-4	10
A D ¹¹	WO 01/64637 A (UCB FARCHIM S.A. ; SURTEES, JOHN; MARMON, VIOLETA; DIFFERDING, EDMOND;) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application claims	10
A D ¹²	WO 2005/028435 A (UCB, S.A; SURTEES, JOHN; LURQUIN, FRANCOISE; DIOUF, OUSMANE) 31 March 2005 (2005-03-31) example 1.3; example 2	30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/008852

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005054188	A	16-06-2005	AU 2004295083 A1	16-06-2005
			CA 2546970 A1	16-06-2005
			KR 20060110349 A	24-10-2006
			MX PA06006026 A	23-08-2006
			US 2005137241 A1	23-06-2005
US 2003040631	A1	27-02-2003	AT 304999 T	15-10-2005
			AT 282592 T	15-12-2004
			AT 325093 T	15-06-2006
			AU 5214401 A	03-09-2001
			AU 778510 B2	09-12-2004
			AU 7389601 A	12-09-2001
			AU 2005200717 A1	17-03-2005
			BG 107004 A	30-04-2003
			BG 107016 A	30-04-2003
			BR 0108657 A	29-04-2003
			BR 0108664 A	29-04-2003
			CA 2401033 A1	30-08-2001
			CA 2401048 A1	07-09-2001
			CN 1404469 A	19-03-2003
			CN 1404470 A	19-03-2003
			CN 1680314 A	12-10-2005
			CN 1740151 A	01-03-2006
			CN 1740150 A	01-03-2006
			CZ 20022849 A3	12-02-2003
			CZ 20022850 A3	12-02-2003
			DE 60107216 D1	23-12-2004
			DE 60107216 T2	03-11-2005
			DE 60113514 D1	27-10-2005
			DE 60113514 T2	18-05-2006
			DK 1265862 T3	30-01-2006
			DK 1447399 T3	28-08-2006
			WO 0164637 A1	07-09-2001
			WO 0162726 A2	30-08-2001
			EP 1265862 A2	18-12-2002
			EP 1263727 A1	11-12-2002
			ES 2248307 T3	16-03-2006
			ES 2231501 T3	16-05-2005
			HK 1052516 A1	10-02-2006
			HK 1052695 A1	06-05-2005
			HU 0204526 A2	28-04-2003
			HU 0300196 A2	28-06-2003
			IS 6472 A	16-07-2002
			IS 6481 A	23-07-2002
			IS 7918 A	29-06-2005
			IS 7919 A	29-06-2005
			IS 7920 A	29-06-2005
			IS 7921 A	29-06-2005
			IS 7922 A	29-06-2005
			IS 7923 A	29-06-2005
			JP 2003523996 T	12-08-2003
			JP 2003528828 T	30-09-2003
			JP 2006022107 A	26-01-2006
			JP 2006022108 A	26-01-2006
			KR 20050091112 A	14-09-2005
WO 0076958	A	21-12-2000	AR 033335 A1	17-12-2003
			AU 776723 B2	16-09-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/008852

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 0076958	A		AU 5311900 A	02-01-2001		
			BG 106292 A	31-05-2002		
			BR 0011727 A	05-03-2002		
			CA 2374755 A1	21-12-2000		
			CN 1355784 A	26-06-2002		
			CN 1660779 A	31-08-2005		
			CZ 20014285 A3	17-07-2002		
			EA 4398 B1	29-04-2004		
			EE 200100672 A	17-02-2003		
			EP 1192125 A2	03-04-2002		
			HK 1046401 A1	02-12-2005		
			HR 20020025 A2	31-12-2003		
			HU 0201601 A2	28-10-2002		
			IS 6181 A	28-11-2001		
			JP 2003502308 T	21-01-2003		
			MA 26804 A1	20-12-2004		
			MX PA01012319 A	22-07-2002		
			NO 20015949 A	05-12-2001		
			NZ 515668 A	27-02-2004		
			OA 11962 A	17-04-2006		
			PL 352431 A1	25-08-2003		
			SK 17642001 A3	08-10-2002		
			TR 200103587 T2	22-04-2002		
			UA 72519 C2	15-03-2005		
			ZA 200109711 A	20-03-2003		
		EP 1386912	A	04-02-2004	BR 0208985 A	09-03-2004
					CA 2446924 A1	31-10-2002
CN 1503784 A	09-06-2004					
CZ 20032824 A3	14-04-2004					
EP 1391456 A1	25-02-2004					
EP 1394152 A1	03-03-2004					
EP 1391451 A1	25-02-2004					
HU 0400467 A2	28-02-2005					
WO 02085850 A1	31-10-2002					
WO 02088092 A1	07-11-2002					
WO 02088094 A1	07-11-2002					
WO 02085855 A1	31-10-2002					
JP 3795458 B2	12-07-2006					
KR 20050059343 A	17-06-2005					
MX PA03009497 A	24-05-2004					
NO 20034632 A	19-12-2003					
NZ 528820 A	26-01-2007					
US 2005245592 A1	03-11-2005					
US 2004242627 A1	02-12-2004					
US 2004254376 A1	16-12-2004					
US 2005004197 A1	06-01-2005					
US 2005004204 A1	06-01-2005					
WO 9744318	A	27-11-1997	CA 2254902 A1	27-11-1997		
			CN 1219167 A	09-06-1999		
			CN 1557945 A	29-12-2004		
			CN 1554746 A	15-12-2004		
			CN 1554768 A	15-12-2004		
			CN 1554646 A	15-12-2004		
			DE 69729864 D1	19-08-2004		
			DE 69729864 T2	25-08-2005		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/008852

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 0901468 A1	17-03-1999
WO 9744318 A		KR 20000011091 A	25-02-2000
		KR 20050047140 A	19-05-2005
		TW 591014 B	11-06-2004
		US 5908954 A	01-06-1999
		US 5936114 A	10-08-1999
		US 6077955 A	20-06-2000
		US 5922589 A	13-07-1999
		US 5858736 A	12-01-1999
		US 5814508 A	29-09-1998
		US 6066490 A	23-05-2000
WO 0162726 A	30-08-2001	AT 304999 T	15-10-2005
		AT 282592 T	15-12-2004
		AT 325093 T	15-06-2006
		AU 5214401 A	03-09-2001
		AU 778510 B2	09-12-2004
		AU 7389601 A	12-09-2001
		AU 2005200717 A1	17-03-2005
		BG 107004 A	30-04-2003
		BG 107016 A	30-04-2003
		BR 0108657 A	29-04-2003
		BR 0108664 A	29-04-2003
		CA 2401033 A1	30-08-2001
		CA 2401048 A1	07-09-2001
		CN 1404469 A	19-03-2003
		CN 1404470 A	19-03-2003
		CN 1680314 A	12-10-2005
		CN 1740151 A	01-03-2006
		CN 1740150 A	01-03-2006
		CZ 20022849 A3	12-02-2003
		CZ 20022850 A3	12-02-2003
		DE 60107216 D1	23-12-2004
		DE 60107216 T2	03-11-2005
		DE 60113514 D1	27-10-2005
		DE 60113514 T2	18-05-2006
		DK 1265862 T3	30-01-2006
		DK 1447399 T3	28-08-2006
		WO 0164637 A1	07-09-2001
		EP 1265862 A2	18-12-2002
		EP 1263727 A1	11-12-2002
		ES 2248307 T3	16-03-2006
		ES 2231501 T3	16-05-2005
		HK 1052516 A1	10-02-2006
		HK 1052695 A1	06-05-2005
		HU 0204526 A2	28-04-2003
		HU 0300196 A2	28-06-2003
		IS 6472 A	16-07-2002
		IS 6481 A	23-07-2002
		IS 7918 A	29-06-2005
		IS 7919 A	29-06-2005
		IS 7920 A	29-06-2005
		IS 7921 A	29-06-2005
		IS 7922 A	29-06-2005
		IS 7923 A	29-06-2005
		JP 2003523996 T	12-08-2003
		JP 2003528828 T	30-09-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/008852

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2006022107 A	26-01-2006
		JP 2006022108 A	26-01-2006
WO 0162726 A		KR 20050091112 A	14-09-2005
		KR 20050090090 A	12-09-2005
WO 03014080 A	20-02-2003	CA 2455155 A1	20-02-2003
		JP 2005507378 T	17-03-2005
		US 2004204476 A1	14-10-2004
		US 2006258734 A1	16-11-2006
WO 0164637 A	07-09-2001	AT 304999 T	15-10-2005
		AT 282592 T	15-12-2004
		AT 325093 T	15-06-2006
		AU 5214401 A	03-09-2001
		AU 778510 B2	09-12-2004
		AU 7389601 A	12-09-2001
		AU 2005200717 A1	17-03-2005
		BG 107004 A	30-04-2003
		BG 107016 A	30-04-2003
		BR 0108657 A	29-04-2003
		BR 0108664 A	29-04-2003
		CA 2401033 A1	30-08-2001
		CA 2401048 A1	07-09-2001
		CN 1404469 A	19-03-2003
		CN 1404470 A	19-03-2003
		CN 1680314 A	12-10-2005
		CN 1740151 A	01-03-2006
		CN 1740150 A	01-03-2006
		CZ 20022849 A3	12-02-2003
		CZ 20022850 A3	12-02-2003
		DE 60107216 D1	23-12-2004
		DE 60107216 T2	03-11-2005
		DE 60113514 D1	27-10-2005
		DE 60113514 T2	18-05-2006
		DK 1265862 T3	30-01-2006
		DK 1447399 T3	28-08-2006
		WO 0162726 A2	30-08-2001
		EP 1265862 A2	18-12-2002
		EP 1263727 A1	11-12-2002
		ES 2248307 T3	16-03-2006
		ES 2231501 T3	16-05-2005
		HK 1052516 A1	10-02-2006
		HK 1052695 A1	06-05-2005
		HU 0204526 A2	28-04-2003
		HU 0300196 A2	28-06-2003
		IS 6472 A	16-07-2002
		IS 6481 A	23-07-2002
		IS 7918 A	29-06-2005
		IS 7919 A	29-06-2005
		IS 7920 A	29-06-2005
		IS 7921 A	29-06-2005
		IS 7922 A	29-06-2005
		IS 7923 A	29-06-2005
		JP 2003523996 T	12-08-2003
		JP 2003528828 T	30-09-2003
		JP 2006022107 A	26-01-2006
		JP 2006022108 A	26-01-2006

104

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/008852

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		KR 20050091112 A	14-09-2005
		KR 20050090090 A	12-09-2005
WO 2005028435 A	31-03-2005	AU 2004274157 A1	31-03-2005
		BR PI0414436 A	14-11-2006
		CA 2538938 A1	31-03-2005
		CN 1882535 A	20-12-2006

PATENT COOPERATION TREATY

105

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2006/008852

International filing date (day/month/year)
12.09.2006

Priority date (day/month/year)
15.09.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D207/26

Applicant
UCB S.A.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Hass, Christian

Telephone No. +49 30 25901-340



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/EP2006/008852

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2006/008852

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-39
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-39
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-39
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2006/008852

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

1. Cited documents

- D1: WO 2005/054188 A (UCB, S.A; KENDA, BENOIT; MICHEL, PHILIPPE; QUESNEL, YANNICK) 16 June 2005 (2005-06-16) cited in the application
- D2: US 2003/040631 A1 (SURTEES JOHN ET AL) 27 February 2003 (2003-02-27)
- D3: B. M. KENDA ET AL: "Discovery of 4-Substituted Pyrrolidone Butanamides as New Agents with Significant Antiepileptic Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 47, no. 3, 2004, pages 530-549, XP002379289
- D4: T. R. BELLIOTTI ET AL: "Structure-Activity Relationships of Pregabalin and Analogues That Target the alpha2-delta Protein" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 7, 7 April 2005 (2005-04-07), pages 2294-2307, XP002379290
- D5: BRENNER M ET AL: "ENANTIOSELECTIVE PREPARATION OF GAMMA-AMINO ACIDS AND GAMMA-LACTAMS FROM NITRO OLEFINS AND CARBOXYLIC ACIDS, WITH THE VALINE-DERIVED 4-ISOPROPYL-5,5-DIPHENYL-1,3-OXAZOLIDIN-2- ONE AS AN AUXILIARY" HELVETICA CHIMICA ACTA, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL, CH, vol. 82, no. 12, 1999, pages 2365-2379, XP001024955 ISSN: 0018-019X
- D6: WO 00/76958 A (WARNER-LAMBERT COMPANY; BELLIOTTI, THOMAS, RICHARD; BRYANS, JUSTIN, ST) 21 December 2000 (2000-12-21)
- D7: EP-A-1 386 912 (EISAI CO., LTD) 4 February 2004 (2004-02-04)
- D8: WO 97/44318 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY; DI COSIMO, ROBERT; FALLON, ROBERT) 27 November 1997 (1997-11-27)
- D9: WO 01/62726 A (UCB, S.A; DIFFERDING, EDMOND; KENDA, BENOIT; LALLEMAND, BENEDICTE; MAT) 30 August 2001 (2001-08-30) cited in the application

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/008852

- D10: WO 03/014080 A (UCB, S.A; ATES, CELAL; SURTEES, JOHN; BURTEAU, ANNE-CATHERINE; MARMON,) 20 February 2003 (2003-02-20) cited in the application
- D11: WO 01/64637 A (UCB FARCHIM S.A. ; SURTEES, JOHN; MARMON, VIOLETA; DIFFERDING, EDMOND;) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application
- D12: WO 2005/028435 A (UCB, S.A; SURTEES, JOHN; LURQUIN, FRANCOISE; DIOUF, OUSMANE) 31 March 2005 (2005-03-31)

The indicated designations will be used throughout the examination procedure.

2. Novelty

D1, D7 and D8 disclose compounds of formula (III) of claim 1, however, no mention of optical isomers is made.

D2 discloses compounds (I) as mentioned in claim 30.

D3 discloses end products of the process as claimed in claim 10.

D4 and D5 disclose stereoisomers of 4-alkyl-pyrrolidin-2-ones, which are not comprised by the claims on file.

D6 discloses, on the one hand, stereoisomers of 4-alkyl-pyrrolidin-2-ones, which are not comprised by the claims on file, and, on the other hand, compounds of formula (III) of claim 1 without mentioning optical isomers thereof.

D9 and D12 disclose processes for the preparation of the optically active compound (II) of claim 32, however, the D9 and D10 processes do not make use of compound (IIIb).

D10 and D11 disclose processes for the preparation of a compound of claim 10, however, no mention is made of the stereoisomers with regard to position 4.

It appears thus that the subject-matter of all claims on file is to be considered novel with regard to the cited prior art documents.

(The relevant passages are indicated in the international search report.)

3. Inventive step

According to the description, the problem underlying the present application can be seen in the provision of a further process for the preparation of optically active 4-substituted 2-oxo-pyrrolidin-1-yl derivatives, especially brivaracetam and selectracetam, by making use of

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/008852

certain optically active intermediates.

It is noted that optically active compounds as claimed in claims 1 to 9 have been used never before in any of the documents D1 to D12 in a process for the preparation of compounds as claimed in claims 10, 30 and 32. It follows that the solution of the technical problem as defined above is neither disclosed nor foreshadowed in the prior art.

Consequently, the subject-matter of the process claims 10-35 can be considered to be based on an inventive step. Moreover, since the optically active intermediates claimed are used in an inventive process, they benefit, with regard to inventive step, from the process claims. Hence, the use claims 36-39 are also to be considered to be based on an inventive step.

4. Industrial applicability

The subject-matter of claims 1-39 is industrially applicable.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

UCB INTELLECTUAL PROPERTY
c/o UCB S.A.
Allée de la Recherche 60
a-1070 Brussels
BELGIQUE

Date of mailing (day/month/year) 06 December 2006 (06.12.2006)	
Applicant's or agent's file reference B0013_WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2006/008852	International filing date (day/month/year) 12 September 2006 (12.09.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 15 September 2005 (15.09.2005)
Applicant UCB S.A. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority datePriority application No.Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document15 September 2005 (15.09.2005)
24 October 2005 (24.10.2005)05020080.7
05023133.1EP
EP13 November 2006 (13.11.2006)
13 November 2006 (13.11.2006)The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Agnes Wittmann-Regis

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Telephone No. +41 22 338 90 33

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/C2Q3QMZP0

Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros) UCB PHARMA, S.A.

domiciliado(s) en 60, Allée de la Recherche, B-1070 Bruselas, Bélgica

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes, de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en Bruselas

hoy

de

de

Allen NORRIS
Proxy and legal representative

COMERCIO EXTERIOR Y COOP-
PERACION PARA EL DESARROLLO

POWER OF ATTORNEY

I (We) UCB PHARMA, S.A.

domiciled in 60, Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, Belgium

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses; action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release or receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Brussels

this 20th day of July 2007

(FIRMA)
Jean-Paul Lignier

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí Allen NORRIS

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es el Apoderado y Representante Legal

de UCB PHARMA, S.A.

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 20th day of July of 2007 personally appeared before me Allen NORRIS

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the Proxy and Legal Representative

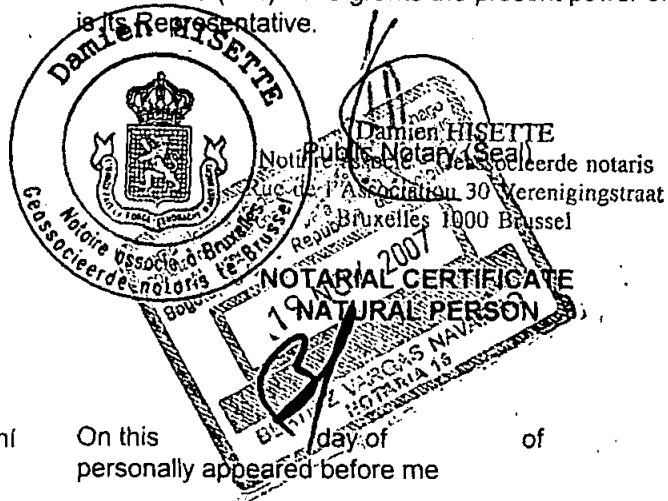
of UCB PHARMA, S.A.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Brussels
under date of 20 July 2007

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.



On this day of personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

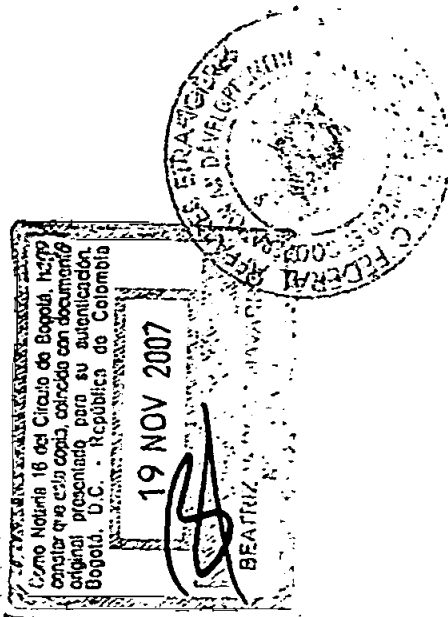
1. Pays: Belgique
2. Le présent acte public a été signé par: Hisette, Damien
3. Agissant en qualité de: Notaire
4. Est revêtu du sceau / timbre de: Notaire

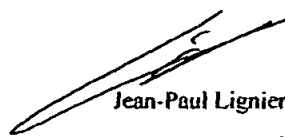
Attesté

Brussels

5. A Bruxelles
6. Le: 20/07/2007
7. Par le Service public fédéral Affaires étrangères, Commerce extérieur et Coopération
au Développement
8. Sous le n°: 9805070720744644
9. Sceau/timbre:

10. Signature:




Jean-Paul Lignier

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **UCB PHARMA, S.A.**, con domicilio en Allée de la Recherche 60 B – 1070 Bruselas, Bélgica.

Hay un sello que dice:

ALLEN NORRIS
Apoderado y representante legal

Hay un sello que dice:

Damien Hisette
Notario Asociado – Geassocieerde notaris
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Bruselas

Hay un sello que dice:

Damien Hisette
Notario Asociado de Bruselas
Geassocieerde notaris et Brussel

APOSTILLA

(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Bélgica

Este documento público

2. ha sido firmado por: Hisette, Damien

3. actuando en capacidad de: Notario

4. lleva el sello/timbre de: Notario Bruselas

Certificado

5. en Bruselas

6. El: 29/07/2007

7. por el Servicio Público federal de Asuntos extranjeros, Comercio exterior y Cooperación para el Desarrollo

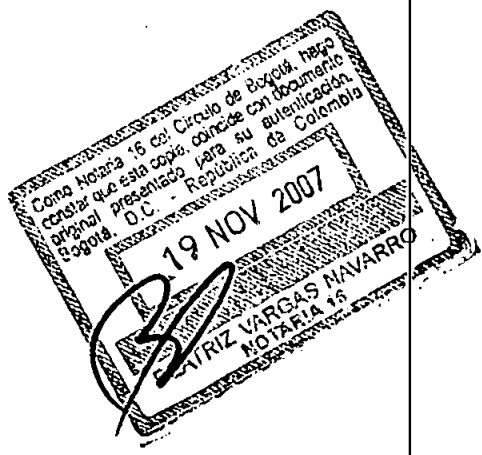
8. No. 9805070720744644

9. Sello/timbre:
hay un sello que dice:

SERVICIO PÚBLICO FEDERAL
DE ASUNTOS EXTRANJEROS
COMERCIO EXTERIOR Y COO-
PERACION PARA EL DESARROLLO

10. Firma

(FIRMA)
Jean-Paul Lignier



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-025209-00000-0000

Fecha: 2008-03-10 16:45:02
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 114



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Candela M. Nueva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Corrutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

116

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
UCB PHARMA S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	8 25209
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/008852
	Fecha inicio fase nacional	15/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5228

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall 10 ABR. 2008