

P.- 24.252

O A/ 4.045-536

14 JUL. 1963

Rehecha I



285.768

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 6 de Marzo de 1.963, con el núm. 285.768

en

E S P A Ñ A

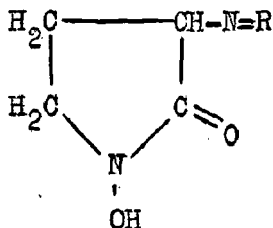
por VEINTE años

a nombre de N. V. ORGANON, entidad holandesa, establecida
en Kloosterstraat 6, Oss, Holanda, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PRODUCTOS FARMA-
CEUTICOS"

Este invento se refiere a preparaciones farmacéuti-
cas que actúan sobre el sistema nervioso central y se ca-
racteriza porque por lo menos uno de los compuestos de la
fórmula general:

5



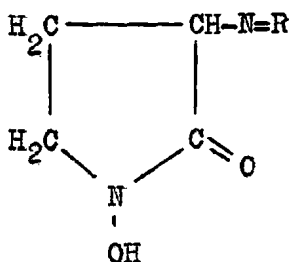
10

donde R es un miembro del grupo constituido por un radical



que forma un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente, y R_1R_2 , donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un radical alifático, aromático, aralifático o acilo, se aplica como sustancia activa, y a su fabricación.

Del grupo de compuestos empleados como sustancia activa en los preparados presentes, el compuesto de la fórmula anterior en que R_1 y R_2 representan hidrógeno es conocido (véase Coll. Czech. Chem. Commun. 24, 1672 (1959), pero no se ha descrito ninguna de sus actividades biológicas. Por lo que se sabe, los otros compuestos representados por la fórmula general



en que R tiene la misma significación que se ha indicado arriba, R_1 representa un miembro del grupo constituido por un radical alifático, aromático, aralifático y acilo, y R_2 representa un miembro del grupo constituido por hidrógeno, un radical alifático, aromático y aralifático, no se han descrito en la bibliografía.

Se ha encontrado ahora que los mencionados compuestos ejercen una acción depresora sobre el sistema nervioso central, al mismo tiempo que su toxicidad es muy pequeña. Así, por ejemplo, se ha encontrado que, en ratones, la dosis activa y la letal están en la relación de 1:30. Esta acción sobre el sistema nervioso central es selecti-



va, de manera que, por administración, no se presentan efectos secundarios indeseables sobre las funciones de respiración y de circulación. Los compuestos en cuestión son muy activos, tanto para administración oral como parenteral. Como consecuencia de sus propiedades favorables, son especialmente útiles en el tratamiento de varias clases de epilepsia y en el caso de la enfermedad de Parkinson.

Se ha encontrado que la 1-hidroxi-3-amino-pirrolidona-2 posee una acción anticonvulsiva muy fuerte. Por razones de preferencia, los preparados presentes se obtienen en formas de unidades de dosificación sólidas, por ejemplo, tabletas, píldoras y tabletas revestidas conteniendo cada una entre 5 y 500 mg. del compuesto activo. Una unidad de dosificación muy conveniente contiene 40 - 400 mg. de la sustancia activa. La sustancia activa está contenida en los preparados en un vehículo farmacéutico, por ejemplo, lactosa, almidón, azúcar y dextrina, junto con otros excipientes corrientes, tales como ácido esteárico, estearato magnésico, gelatina, etc. Pueden administrarse también formas de unidad de dosificación sólidas por vía rectal, empleando en este caso sustancias auxiliares convenientes para esta forma de administración.

Aunque, como se ha dicho anteriormente, se prefiere la administración de formas de unidad de dosificación sólida, es posible también incorporar sustancias activas en líquidos para administración oral.

Para administración parenteral, los compuestos se disuelven en un vehículo conveniente para este fin. Para preparados de inyección, ha dado resultados muy convenientes una concentración de 20-40 mg./ml.



Los compuestos que hayan de emplearse en los preparados presentes pueden obtenerse en cualquiera de las maneras conocidas para tales compuestos.

5 La hoja adjunta representa las ecuaciones a-e que indican algunos métodos posibles de preparación de los compuestos empleados, mientras que la preparación de un cierto número de los compuestos afines se ilustra con más detalle en los ejemplos.

10 En la ecuación a), X representa un átomo de cloro, yodo o bromo; R₁ y R₂ son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un radical alifático, aromático, aralifático o acilo, o forman un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente. En esta reacción, no es necesario emplear el éster del ácido. También se puede
15 partir del anhídrido, o de un anhídrido mixto, o de otro derivado del ácido correspondiente del que se sabe que es adecuado para la formación de una banda $\begin{matrix} \text{-C-N-} \\ \text{" ' } \\ \text{O H} \end{matrix}$

20 En la ecuación, el ácido hidroxámico, que se forma como producto intermedio, no está indicado. En la patente británica 535,430 se describe un método de preparación correspondiente de 2,4-dioxo-3, 3-dialcohol-pirrolidina, por reacción de amoníaco con el éster alfa, alfa-dialcohol-gamma-halo-acetoacético en presencia de un disolvente.
25

En la ecuación b), R₁ y R₂ tienen la misma significación indicada arriba. En J.Chem. Soc. 1959, pag. 2096, se menciona la preparación de 1-hidroxi-5,5-dimetil-pirrolidona-2 por reducción del éster del ácido 4,4-dimetil-nitro-butírico con cinc en una solución de cloruro amóni-
30

115768



co.

5 En la ecuación c), X, R₁ y R₂ tienen la misma significación que se ha indicado arriba. Los ácidos hidroxámicos pueden prepararse a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos de la manera corriente. Son importantes como producto intermedio para la preparación de los compuestos activos de acuerdo con el invento.

10 En Helv. Chim. Acta 40, 1531 (1957), se describe el cierre de anillo del ácido alfa-amino-beta-cloro-hidroxámico para dar cicloserina bajo la influencia de un álcali. A diferencia de esto, el ácido alfa-amino-gamma-cloro-hidroxámico no forma homocicloserina, sino la 1-hidroxi-3-amino-pirrolidona-2.

15 En la ecuación d), R₁ y R₂ tienen la misma significación dada arriba. La patente alemana nº 812.551 describe la formación de compuestos de 3-amino-pirrolidona-2 N-sustituídos, por reacción de gamma-lactonas con una amina primaria a una presión y temperatura elevadas, en presencia de un disolvente inerte y agentes deshidratantes.

20 En la ecuación e), R₁ y R₂ tienen la significación misma indicada arriba. Empleando un peróxido orgánico en esta reacción en lugar de peróxido de hidrógeno, pueden obtenerse derivados que tienen un grupo hidroxilo sustituido en el átomo de nitrógeno incorporado en el anillo.

25 Otro método para la preparación de los compuestos sustituidos en el grupo 3-amino consiste en introducir los sustituyentes deseados en el grupo amino de la 1-hidroxi-3-amino-pirrolidona-2 de una manera ya conocida en esta especialidad.

30 Investigaciones clínicas realizadas con la 1-hidro



xi-3-amino-pirrolidona-2 dieron los siguientes resultados favorables. A 18 pacientes, todos los cuales presentaban temblores netos, se les dio 3 x 100 mg. administrados por vía oral diariamente durante dos semanas. Se comprobó luego que 13 casos de temblor extrapiramidal reaccionaron de modo muy favorable a este tratamiento, ya que se produjo una fuerte reducción de los temblores sin observarse efectos secundarios indeseables.

Después de tratar a 4 pacientes, que sufrían la enfermedad de Parkinson, con 2 a 3 x 100 mg. diarios, se observó una reducción neta del temblor sin observarse ningún efecto secundario indeseable al cabo de 14 días.

En los siguientes ejemplos se ilustra más detalladamente la fabricación de los preparados presentes y los compuestos que se emplean en este procedimiento.

EJEMPLO I

Se mezclan 75 gr. de lactosa con una solución de 0,75 gr. de gelatina en 7,5 ml. de agua. La mezcla se trata hasta obtener un granulado seco. A este granulado se le añaden 25 gr. de 1-hidroxí-3-amino-pirrolidona-2, 1,5 gr. de ácido esteárico, 20 gr. de almidón de patata y 27,75 gr. de talco. Después de mezclar la masa obtenida se convierte en tabletas de 500 mg. cada una de las cuales contiene unos 80 mg. del compuesto activo.

EJEMPLO II

Se mezclan 81,5 gr. de lactosa y 25 gr. de almidón de patata con una solución de 1,0 gr. de gelatina en 10 ml. de agua. La mezcla se convierte en un granulado seco,



que se mezcla con 100 gr. de 1-hidroxi-3-dimetil-aminopirrolidona-2, 25 gr. de almidón de patata, 25 gr. de ácido esteárico y 12,5 gr. de talco. La mezcla resultante se convierte en tabletas de 250 mg. cada una de las cuales contiene 100 mg. del compuesto activo.

EJEMPLO III

Se preparan tabletas como se indica en el Ejemplo I, pero ahora se obtienen tabletas de 100 mg. conteniendo cada una aproximadamente 16 mg. del compuesto activo.

EJEMPLO IV

Se preparan tabletas de acuerdo con el Ejemplo I, pero en estas tabletas se toma como sustancia activa la 1-hidroxi-3-morfolino-pirrolidona-2.

EJEMPLO V

Se prepara una solución de 25 gr. de 1-hidroxi-3-amino-pirrolidona-2 en 1 l. de agua destilada exenta de pirógenos. Sobre la solución resultante se añade el cloruro sódico necesario para que la solución sea isotónica. El líquido se pasa a ampollas de 2 ml., después de lo cual se esterilizan estas ampollas. Cada ampolla contiene 50 mg. del compuesto activo.

EJEMPLO VI

1-hidroxi-3-amino-pirrolidona-2

A una temperatura de -5°C., se añaden 5,6 gr. del hidrocloruro del éster metílico del ácido alfa-amino-gamma-



5 -eloro-butírico (preparado según Frankle y Konobber, J. Am. Soc. 80, 3147 (1958) sobre una mezcla de 5,2 gr. de hidróxido sódico, 3,1 gr. del hidrocioruro de hidroxilami na y 11, 3 ml. de agua destilada. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 0°C. y, después, durante 1 ho- ra a 30°C. Después de enfriar a -10°C, se ajusta el pH a un valor de 5,6 con ácido clorhídrico, después de lo cual se añaden 6,3 gr. de dietilamina.

10 Para eliminar las sales inorgánicas, se vierte luego la mezcla de reacción sobre 150 ml. de alcohol abso luto de 60°C. y se mantiene a esta temperatura durante 15 minutos. Después de enfriar a 0°C., se filtra la mezcla, y luego el filtrado se ajusta a pH 6 con ácido acético gla- cial. El precipitado resultante se separa por filtración, se lava con alcohol y éter y se seca en vacío sobre P₂O₅. 15 Después de recristalizar algunas veces de etanol, el punto de fusión de la 1-hidroxi-3-amino-pirrolidona-2 resultante es 184°C. (descomposición).

20 EJEMPLO VII

1-hidroxi-3-benzoilamino-pirrolidona-2.

25 Se prepara la 1-hidroxi-3-benzoilamino-pirrolido- na-2, de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo VI, partiendo del éster métilico del ácido alfa-benzoila- mino-gamma-bromo-butírico.

EJEMPLO VIII

1-hidroxi-3-acetilamino-pirrolidona-2.

30 Se prepara la 1-hidroxi-3-acetil-amino-pirrolido- na-2, con punto de fusión 148,5°C—150,5°C, de la misma ma



nera que se ha descrito en el Ejemplo VI, partiendo del éster metílico del ácido alfa-acetilamino-gamma-cloro-butírico.

EJEMPLO IX

Se prepara la 1-hidroxi-3-morfolino-pirrolidona-2, de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo VI, partiendo del éster metílico del ácido alfa-morfolino-gamma-cloro-butírico.

EJEMPLO X

Se prepara la 1-hidroxi-3-dimetil-amino-pirrolidona-2, de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo VI, con punto de fusión 124,0-126,5° C., partiendo del éster metílico del ácido alfa-dimetilemino-gamma-clorobutírico.

EJEMPLO XI

1-hidroxi-3-glicilamino-pirrolidona-2.

Se disolvió benciloxycarbonilglicina (4,8 gr.) en 25 ml. de tetrahidrofurano. Después de enfriar a una temperatura de -40° C., se añadieron 2,74 ml. de N-etilpiperidina mientras se agitaba, y luego 1,91 ml. de cloroformiato de etilo. Luego se elevó la temperatura a -10°C., manteniendo esta temperatura durante 15 minutos. A continuación se enfrió la mezcla hasta -40°C. y se separó por filtración el precipitado formado, constituido por N-etilpiperidina HCl. Sobre el filtrado se añadió, a -20° C., una solución preenfriada de 2,78 gr. de 1-hidroxi-3-amino-pirrolidona-2 y 3,28 ml. de N-etilpiperidina disueltos

285738



5 en 20 ml. de agua. Luego se elevó la temperatura de la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, manteniendo esta temperatura durante 2 horas. A continuación se evaporó totalmente el disolvente. El residuo se recogió en 100 ml. de agua y se purificó sobre un cambiador iónico ácido. Finalmente, se obtuvo la 1-hidroxi-3-(benciloxicarbonyl)amino-pirrolidona-2, a partir del eluato, con rendimiento de 1,62 gr. por liofilización. Mediante paladio e hidrógeno, se escindió el grupo benciloxicarbonylo obteniéndose 0,90 g del producto final. Después de recristalización de alcohol absoluto, el compuesto acusaba un R_f de 0,13 en una mezcla de butanol-acido acético-agua (4:1:5).

EJEMPLO XII

1-hidroxi-benciliden-amino-pirrolidona-2

15 Se calentaron 600 mg. de 1-hidroxi-3-amino-pirrolidona-2 sobre un baño de vapor junto con 2 ml. de benzaldehído. La sustancia se disolvió inmediatamente en el benzaldehído, después de lo cual la mezcla de reacción se transformó en seguida en una masa cristalina. Después de enfriar se succionaron los cristales y el exceso de benzaldehído se eliminó lavando con éter, obteniéndose así 1,20 gr. del compuesto bencilidénico. Después de recristalizar una vez de alcohol, la sustancia fundía a 146-148° (agujas).

EJEMPLO XIII

1-hidroxi-3-p.nitrobencilidenoamino-pirrolidona-2

30 Se hicieron pasar 575 mg. de 1-hidroxi-3-amino-pi



rrolidona-2 sobre 30 ml. de alcohol absoluto. Sobre esta
mezcla se añadieron 755 mg. de para-nitrobenzaldehido,
después de lo cual se calentó sobre un baño de vapor. An-
tes de alcanzar el punto de ebullición, se produjo una
5 reacción en la que el compuesto de para-nitrobencilideno
cristalizó en agujas delgadas muy largas. Después de en-
friar, succionar y recrystalizar, el producto fundía a
143-144°. Rendimiento: 970 mg.

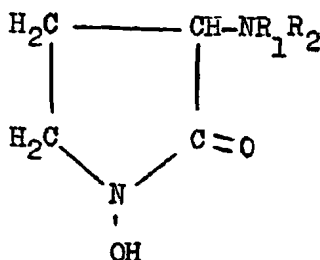
La presente solicitud que corresponde a la presen-
10 tada en Holanda, el 14 de Marzo de 1962, bajo el número
275.964, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vi-
gente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
20 de Invención en España, por VEINTE años, son los siguien-
tes:

1. Procedimiento para la fabricación de productos
farmacéuticos que actúan sobre el sistema nervioso central,
caracterizado porque se emplean como sustancia activa
25 uno o más compuestos de la fórmula general:



30

285768



donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o un radical alifático, aromático, aralifático o acilo, o forman un anillo heterocíclico, junto con el átomo de nitrógeno adyacente.

5, 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea como sustancia activa 1-hidroxi-3-amino-pirrolidona-2.

10 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se obtienen preparados adecuados para administración oral constituidos por formas de unidades de dosificación sólidas que contienen 40-400 mg. de sustancia activa por unidad de dosificación.

4. Un procedimiento para la preparación de productos farmacéuticos.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

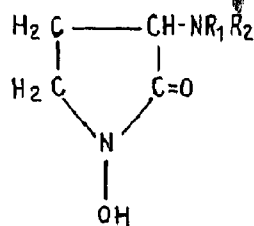
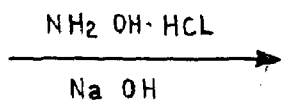
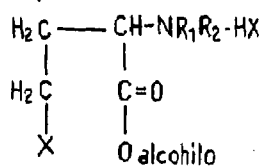
Madrid,

1111. 1963
Alberto de Euzkadi
Por Madrid

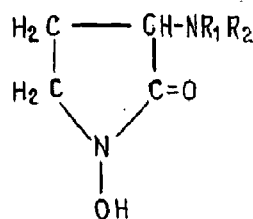
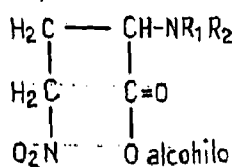
285768



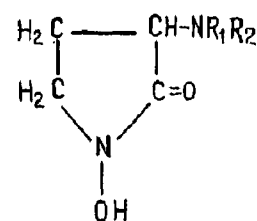
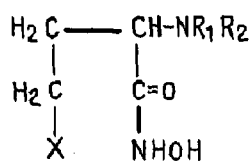
a)



b)

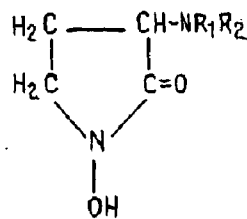
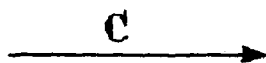
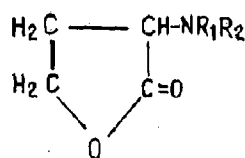


c)

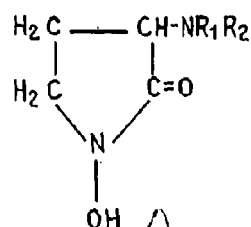
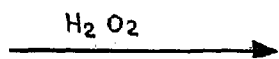
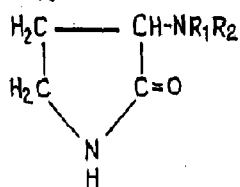


285768

d)



e)



Handwritten signature or initials in the bottom right corner of the page.