



26

378494

378494

Clasificación	AGI
Subclase	D K

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

a favor de FARMHISPANIA, S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Dipollés, 60, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL ÁCIDO N-ACETIL-GAMMA-AMINOBUTÍRICO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados del ácido N-acetil-gamma-aminobutírico, y más concretamente la sal compleja de dicho ácido con un compuesto diazepínico.

5. Ultimamente se vienen utilizando numerosos medicamentos para combatir la irritación nerviosa, la excitabilidad e intranquilidad. Para tal fin se ha podido obtener un producto químico nuevo, asociando en forma de una sal compleja un derivado de un aminoácido con un derivado benzodiazepínico.
- 10.



378494

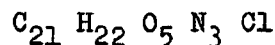
5. Entre los numerosos aminoácidos activos en el tratamiento de la excitabilidad nerviosa, el de mayor eficacia es el ácido Gamma-aminobutírico, de fórmula:  $\text{NH}_2 \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ . La presente invención tiene por objeto proteger un procedimiento para transformar primero dicho ácido en un derivado acetilado y luego unir este último con el compuesto diazepínico, que es el siguiente: 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepín-2ona.

10. De acuerdo con la presente invención, se ha podido comprobar que el producto obtenido en su primera fase, o sea el Ácido N-Acetil-gamma-aminobutírico, se podía combinar químicamente en forma de sal con el compuesto diazepínico citado dando lugar a la formación de un compuesto completamente nuevo, no descrito hasta ahora en la literatura y con propiedades físico-químicas bien definidas.

20. El procedimiento en cuestión consiste en obtener primero el Ácido Acetil-gamma-amino-butírico (Ácido N-Acetilgaba) y hacerlo reaccionar luego en ambiente alcohólico con el compuesto diazepínico, obteniendo la sal correspondiente. El producto tiene la siguiente constitución:

Fórmula condensada:

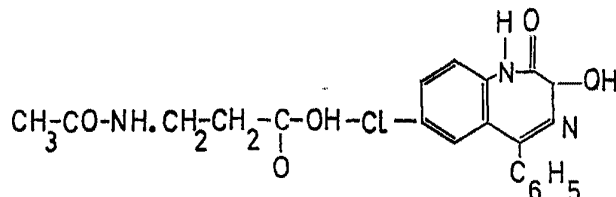
25.





378494

Fórmula desarrollada:



peso molecular: 431 y los siguientes porcentajes: 9.4% de Nitrógeno y 8.2 % de Cloro.

5. La riqueza de esta nueva sal compleja se determina efectuando una valoración con ácido perclórico del tipo clásico, o bien por valoración del Nitrógeno total según el método de Kjeldahl. El producto final se presenta en forma de un polvo cristalino blanco, estable, insoluble en el agua, soluble en alcohol caliente y poco soluble en alcohol frío.
10. EJEMPLO I.

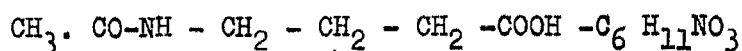
15. En una caldera de acero esmaltada interiormente provista de agitador mecánico y refrigerante de reflujo, se introducen una molécula de ácido gamma-aminobutírico con 2 moléculas de ácido acético glacial, añadiendo 25 g. de ácido sulfúrico concentrado como catalizador. La agitación se mantiene durante todo el tiempo y se hierve a reflujo. El producto se disuelve al cabo de una hora, manteniendo dicha temperatura durante 1 hora más, al cabo de cuyo tiempo la operación puede considerarse efectuada.
20. El líquido resultante se deja enfriar, se filtra y se deja cristalizar. A la mañana siguiente, los cristales formados se escurren en una centrífuga en cualquier filtro especial



378494

al vacío. Se obtiene cristales de Acido N-Acetil-gamma-aminobutírico, de color blanco y punto de fusión 128°, solubles en alcohol caliente e insolubles en acetato de etilo.

5. Su fórmula es la siguiente:



EJEMPLO II.

10. 10 kg. de ácido-N-Acetil-gamma-aminobutírico se disuelven aproximadamente en 50 l de alcohol etílico o metílico salientes, obteniendo una disolución completa cuando está en ebullición. Se va añadiendo lentamente sosa cáustica al 50%, hidróxido potásico al 50% óxido de magnesio o bien hidróxido de calcio purísimo, hasta neutralidad completa. Se obtiene de esta manera la correspondiente sal sódica, potásica, magnésica o cálcica que, siendo insolubles en el alcohol se dejan aislar fácilmente del ambiente por centrifugación o por medio de filtros especiales. Las sales obtenidas son muy solubles en el agua, con pH neutro.

15. EJEMPLO III.

20. En una caldera de acero inoxidable con refrigerante de reflujo y agitación mecánica, calentada con vapor, se introducen 100 moles de ácido N-Acetil-gamma-aminobutírico, disueltos en unos 60 litros de alcohol de 25. 96°. Por la boca de carga se introduce la cantidad estequiométrica, o sea 100 moles, del derivado diazepínico mencionado al principio de la memoria. Se agita durante todo el tiempo y se mantiene la ebullición a reflujo durante unas



2 horas, al cabo de cuyo tiempo todo está perfectamente disuelto. La solución alcohólica obtenida se filtra por medio de un filtro mecánico y se concentra a baja temperatura al vacío, hasta un volumen total de 15 litros. Se deja enfriar y siempre agitando lentamente se obtienen cristales del compuesto objeto de la invención. Se recoge por centrifugación, obteniendo un producto de color blanco y de punto de fusión 190-194°, poco soluble en agua y soluble en alcohol etílico en caliente.

10. EJEMPLO IV.

El producto obtenido según descrito en el ejemplo III puede prepararse igualmente, con idénticos resultados y propiedades, empleando otros diferentes disolventes orgánicos como metanol, isopropanol, tetrahidrofurano mezcla de alcohol metílico y acetona, no limitando la posibilidad de usar cualquier disolvente orgánico. Las soluciones obtenidas se concentran y se dejan cristalizar. Puede también obtenerse el producto buscado lavando la solución hasta sequedad completa en una estufa de desecación al vacío.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de derivados

378494

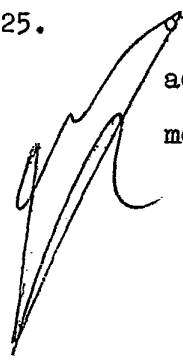


5. del ácido N-acetil-gamma-aminobutírico, que consiste esencialmente en partir del ácido gamma-aminobutírico, el cual es transformado inicialmente en el derivado acetilado N-acetil-gamma-aminobutírico, que se hace reaccionar a continuación con el compuesto diazepínico, 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2ona, llevando a cabo tal reacción en cantidades estequiométricas, en medio alcohólico de 96°, calentando durante cierto tiempo y dejando cristalizar el producto resultante, que puede aislarse por centrifugación o por escurrido en filtros adecuados.

10. 2. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido N-acetil-gamma-aminobutírico, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho de que el derivado acetilado del ácido gamma-aminobutírico, se obtiene haciendo reaccionar este ácido con un exceso de ácido acético glacial y una pequeña cantidad de ácido sulfúrico como catalizador, recogiendo el producto que cristaliza al enfriar la solución.

15. 3. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido N-acetil-gamma-aminobutírico, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que la reacción entre el ácido N-acetil-gamma-aminobutírico y el compuesto diazepínico se lleva a cabo en solución con otros disolventes orgánicos como el acetato de etilo, la acetona, el alcohol metílico y el alcohol isopropílico o mezclas de los mismos.

20. 4. Procedimiento para la obtención de derivados





378404

del ácido N-acetil-gamma-aminobutírico, según las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar el ácido N-acetil-gamma-aminobutírico con uno de los hidróxidos sódico, potásico, magnésico o cálcico, asimismo en cantidades estequiométricas y ya sea en medio acuoso o alcohólico, obteniendo las sales correspondientes, que son aisladas a continuación por concentración, por cristalización o por atomización de la solución acuosa.

10. 5. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido N-acetil-gamma-aminobutírico.

La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 26 de marzo de 1970

FARMHISPANIA, S. A.

p. a.

L. PONTI  
P. A.