



10 FEB. 1971

388135

SECCION TECNICA

CLASSIFICACION

CLASE 607 A61

SUBCLASE D K

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

DE UN PRIMER CERTIFICADO DE ADICIÓN EN ESPAÑA A
FAVOR DE UCB (UNION CHIMIQUE-CHEMISCHE BEDRIJVEN)
S.A. DE NACIONALIDAD BELGA, RESIDENTE EN DROGENBOS
(BELGICA) 33, Rue d'Anderlecht

S o b r e

MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL
Nº 316.156 SOBRE : PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
LACTAMAS SUSTITUIDAS EN EL NITROGENO.

388135



La presente solicitud se refiere a nuevos medicamentos conteniendo las lactamas N-substituidas, a su preparación así como a su utilización en el campo terapéutico.

5.- La patente 316.156 de la solicitante se refiere a medicamentos que comprenden las nuevas lactamas N-substituidas que responden a la fórmula general:



15.- en la que n es un número entero de 3 a 5 y R representa un grupo $-(\text{CH}_2)_m \text{CON} \begin{array}{l} \swarrow \text{R}' \\ \searrow \text{R}'' \end{array}$ en el que m es un número entero de 0 a 2, R' y R'' representan aisladamente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, cicloalquilo, alquénilo, alquinilo ó arilo y pueden formar en conjunto un heterocíclico con el átomo de nitrógeno amídico.

20.- Estos compuestos son utilizables en el campo terapéutico, por ejemplo para el tratamiento del mal del movimiento, hipercinesias, hipertonías, epilepsia, etc. Son activos en la prueba del nistagmo central (véase J. LACHMANN y col., Amer. J Physiol, 193, (1958), 328-34), lo cual es el índice de la actividad de estas sustancias contra el mal del movimiento (véase W.J. OOSTERVELD: "Efectos sobre el Nystagmo Central" Tesis, Amsterdam Drukkerij Van Wijk/Oostzaan (1963), p. 59).

25.- Además, los estudios farmacológicos posteriores han mostrado que la actividad de los productos del invento sobre el sistema nervioso central se ha manifestado de forma mucho más grande que lo previsto inicialmente. Por 30.-



ejemplo, los nuevos datos dejan ver una actividad beneficiosa en el vértigo, sobre todo de origen central, y también sobre los fenómenos amnesicos en las condiciones normales o patológicas.

- 5.- (C.E. GIURGEA, F.E. MOEYERSOONS y A.C. EVRAERD, Arch. int. Pharmacod. 166, (1967), 238; F.E. MOYERSOONS, A. EVRAERD, J. DAUBY y C.E. GIURGEA, loc.cit., 179 (1969) 388; F. MOURAVIEFF-LESUISSE y C.E. GIURGEA, loc. cit. 176 (1968), 471)
- 10.- Siguiendo sus trabajos de investigación en este campo, la solicitante ha encontrado que los compuestos de la misma fórmula general que la arriba citada, pero en la que n es igual a 3 y m es igual a 1, y en la que por lo menos uno de sus átomos de hidrógeno de los grupos metileno cíclicos y/o en el grupo metileno de la cadena lateral es sustituido por un sustituyente tal como el definido más adelante, presenta igualmente las mismas actividades farmacológicas que las de los compuestos de la patente 316.156.
- 15.-
- 20.- Asi, en la prueba del nistagmo central recordada más arriba; se ha observado que la dosis activa en el conejo, administrada por via intravenosa, es de 3 mg/Kg. del peso del animal de la 5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida, y entre 10 y 20 mg./Kg. de peso del animal para los otros compuestos siguientes del presente invento:
- 25.-
- 2-(2-oxo-pirrolidino)-propionamida
 - (5-metil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida
 - (4-metil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida
 - (3,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida
- 30.-
- 2-(5-metil-2-oxo-pirrolidino)-butiramida

388135



(4,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-N,Ndimetilacetamida

Por otra parte, los compuestos del invento manifiestan poseer una actividad amnésica, demostrada por la prueba de la fijación espinal (veáse T.J.CHAMBERLAIN, P.

5.- HALIK y R.W. GERARD; J. Neuro-physiol.- 26, (1963), 662).

Una disminución del tiempo de fijación espinal es una indicación de que los compuestos son susceptibles de aplicación en el campo de los trastornos de la memoria. Esta disminución del tiempo de fijación, en la administración

10.- por via intraperitoneal en ratas, se comprueba en las dosis siguientes (en mg./Kg. del peso del animal): (3,5,5-

trimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida : 55

(4-metil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida : 156

2-(2-oxo- pirrolidino)-propionamida : 200

15.- Finalmente, los compuestos del invento provocan una disminución de la excitabilidad cerebral, demostrada por la prueba de la crisis audiógena en el raton (E.A.

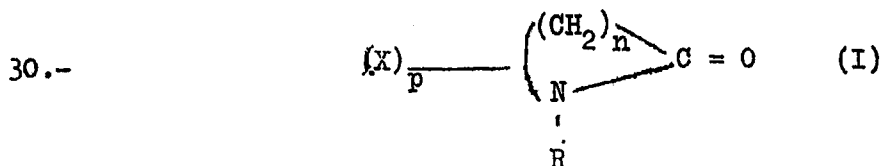
SWINYARD, "Algunas propiedades fisiológicas del acceso audiogénico en ratones y su alteración por las drogas",

20.- en "Psicofisiología, neurofarmacología y bioquímica de la crisis audiógena", págs. 405-421. Edición Centre Nat.

Rech. Scient Paris, 1963). Los compuestos del invento son activos sobre la fase tónica de la crisis audiógena en una dosis del orden de 200 mg./kg del peso del animal (adminis-

25.- trada por via intraperitoneal).

Por lo tanto, el presente invento tiene por objeto nuevas lactamas N-sustituidas, que responden a la fórmula general:





en la que n es igual a 3,

X representa hidrógeno, un radical alquilo, alquenilo ó alquinilo, conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, p es un número entero de 1 a 6 y

5.- R representa un grupo $\text{-CH-CON} \begin{matrix} \swarrow \text{R}' \\ \searrow \text{R}'' \end{matrix}$ en el que $\underset{\text{Y}}{\text{Y}}$

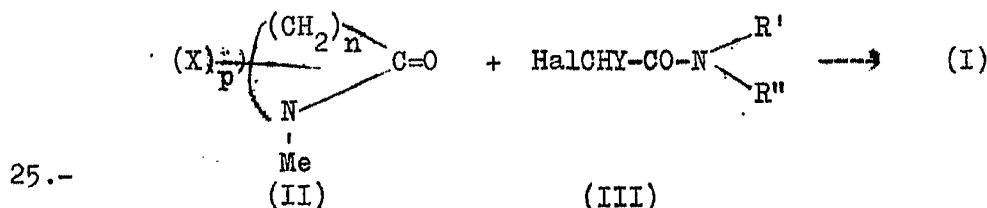
Y representa hidrógeno, un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo, y,

10.- R' y R'' representan aisladamente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo y pueden formar conjuntamente con el átomo de nitrógeno amídico un heterociclo que puede contener otros heteroátomos,

15.- y por lo menos uno de los símbolos X e Y representan un sustituyente distinto del hidrógeno.

Los compuestos precitados pueden ser preparados en especial por medio de los procedimientos siguientes:

20.- (1) reacción de un derivado metálico de una 2-pirrolidinona (X)_p-sustituida. (II) con un 2-halo-2-Y-N-R'-N-R''-acetamida (III) según la ecuación:



en la que n, Y, R', R'', X y p tienen la misma significación que en la fórmula (I)

Me, representa un metal alcalino y Hal el halógeno.

30.- (2) reacción de un 2-(X)_p-pirrolidino/2-Y-acetato



Los compuestos del invento son administrables por via bucal, por via parenteral (en especial en inyecciones intravenosas) o por via rectal.

- Según el invento, los compuestos utilizables para
- 5.- el tratamiento del mal del movimiento, de las hiperquinesias de las hipertónicas, de la epilepsia y de los trastornos de la memoria contienen como constituyente activo una lactama N-sustituida conforme al invento y los excipientes farmacéuticos habitualmente utilizado para la preparación de las
- 10.- fórmulas que convienen para la administración por via oral parenteral o rectal.

- Las composiciones utilizables para la administración oral pueden ser sólidas o líquidas, por ejemplo bajo forma de comprimidos, píldoras, grageas, capsulas, de gelatina
- 15.- soluciones, jarabes, etc. Del mismo modo, las composiciones utilizables para la administración por via parenteral son las formas farmaceuticas conocidas para esta clase de administración por ejemplo soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o aceitosas. Para la administración por via rectal las composiciones del invento se presentan generalmente
- 20.- bajo la forma de supositorios.

- Las formas farmacéuticas tales como las soluciones inyectables, suspensiones inyectables, comprimidos, gotas, supositorios se preparan bajo los métodos corrientemente utilizados por los farmaceuticos.
- 25.-

- Se mezcla la lactama activa según el presente invento, con un vehiculo sólido o liquido, no tóxico, farmacéuticamente aceptable y eventualmente con un agente dispersor, un agente estabilizante, etc. Se pueden añadir, si es
- 30.- necesario, preservadores, agentes aduclcorantes, agentes colorantes, etc.



Igualmente, los vehiculos farmacéuticos sólidos o liquidos utilizados en estas composiciones son bien conocidos para el perito en el arte. Son excipientes farmacéuticos sólidos para la preparación de comprimidos o cápsulas, por ejemplo el almidón, el talco, el carbonato de calcio, la lactosa, la sucrosa, el estearato de magnesio etc.

5.-

El porcentaje de producto activo en las composiciones farmacéuticas puede variar dentro de límites muy grandes, según las condiciones de empleo, en particular

10.-

según la frecuencia de administración.

La posologia útil se escalona entre 100 y 2000 mg. del producto activo por dia.

15.-

Las composiciones del invento pueden ser administradas por ejemplo por via bucal en dosis de 1 a 4 comprimidos o cápsulas al dia conteniendo 100, 200, 400 ó 500 mg. del producto activo, o tambien por inyecciones intravenosas repetidas de 1 ó 2 ml. de una solución acuosa al 10% del producto activo.

20.-

A título de ejemplo no limitativo de una composición según el invento que se puede administrar por via bucal bajo la forma de comprimidos, se puede citar la composición siguiente:

25.-

| | |
|---|---------|
| (5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida | 400 mg. |
| almidón | 61 mg. |
| polivinilpirrolidona | 8 mg. |
| talco | 26 mg. |
| estearato de magnesio | 5 mg. |

30.-

Para la preparación de una solución acuosa al 10% que se puede administrar por via parenteral, se puede operar de la manera siguiente:



Se disuelven 10 gr. de (5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida en agua destilada y se ajusta el volumen da 100 ml. se filtra, se llenan las ampollas de 2 ml. con esta solución y se esterilizan de la manera conocida.

5.-

Los ejemplos que siguen ilustran el invento sin limitarle.

Ejemplo 1. 5-metil-(2-oxo-pirrolidino)-N, N-dietilacetamida

A una solución de 14,85 gr. (0,15 mol) de 5-metil-2-pirrolidinona en 300 ml. de tolueno se añade una solución etanólica que contiene 10,2 gr. (0,15 mol) de etilato de sodio. Se destila progresivamente el etanol reemplazándole gradualmente por tolueno, hasta que la temperatura de los vapores alcanza 110°C.

15.-

Se enfria la mezcla hasta los 70°C y se añaden 25 gr. (0,15 mol) de N,N-dietilcloroacetamida y se mantiene la misma temperatura durante 4 horas.

Cuando la mezcla de reacción ha llegado a la temperatura ordinaria; se filtra sobre Hyflocel. Se concentra el filtrado y se destila el residuo bajo vacío forzado.

20.-

Se obtiene la (5-metil-2-oxo-pirrolidino)-N,N-dietilacetamida con un rendimiento del 80% del teórico. Punto de ebullición 128°C/0,01 mm. Hg.

El derivado sodado de la 5-metil-2-pirrolidinona puede ser obtenido así por acción del hidruro de sodio o del amiduro de sodio en un disolvente adecuado.

25.-

Ejemplo 2. (3-metil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida

Se satura una solución de 55,5 gr. (0,3 mol) de (3-metil-2-oxo-pirrolidino)-acetato de etilo en 300 ml. de metanol con amoníaco gaseoso a 20°C. Después de una noche

30.-

388135



de reposo, se evapora la mezcla de reacción hasta la sequedad. Se disuelve el residuo en 50 ml. de etanol y se añaden 70 ml. de éter anhidro. La (3-metil-2-oxo-pirrolidino) acetamida se separa en cristales que funden a 114°C. Rendimiento: 50 % del teórico.

Igualmente se puede realizar la misma síntesis en autoclave mediante calentamiento a unos 100°C durante varias horas. Se evapora en seco el medio de reacción y se recristaliza el residuo a partir de un disolvente adecuado.

10.- Por este procedimiento, se ha preparado a partir de 2-(2-oxo-pirrolidino)-propionato de etilo la 2-(2-oxo-pirrolidino)-propionamida (Punto de fusión 125°C) (isopropanol); rendimiento 80% así como los compuestos citados en el ejemplo 5

Los ésteres utilizados como compuestos de partida en este procedimiento han sido obtenidos preparando el derivado sodado de la pirrolidinona-2 apropiado, por ejemplo por medio de metilato de sodio o del hidruro de sodio, y haciendo después reaccionar a este derivado sodado con el haloalquilcarboxilato de alquilo apropiado. Así se han preparado los ésteres siguientes, que son compuestos nuevos:

- 15.- 4-metil-2-oxo-pirrolidino-acetato de etilo. Punto ebullición 90-96°C/0,05 mm. Hg.
- 20.- 5-metil-2-oxo-pirrolidino-acetato de etilo. Punto ebullición 140-145°C/12 mm. Hg.
- 25.- 3,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino-acetato de etilo (mezcla cis-trans) Punto ebullición 100-105°C/0,05 mm. Hg.
- 3,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino-acetato de etilo (mezcla cis-trans) Punto ebullición 120-125°C/0,5 mm Hg.
- 3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidino-acetato de etilo.
- 30.- Punto ebullición 85°C/0,03 mm. Hg.



- 5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino-acetato de etilo.
Punto ebullición 112-115°C/0,1 mm Hg.
- 3,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidino-acetato de etilo. Punto ebullición 120-125°C/0,1 mm. Hg.
- 5.- 5-etil-2-oxo-pirrolidino-acetato de etilo. Punto ebullición 95°C/0,4 mm Hg.
- 2-(2-oxo-pirrolidino)-butirato de metilo. Punto ebullición 80°C/0,01 mm Hg (utilizando el 2-bromobutirato de metilo)
- 10.- 2-(2-oxo-pirrolidino)-3-metil-butirato de etilo. Punto de ebullición 148°C/13 mm. Hg. (utilizando el 3-metil-2-bromobutirato de etilo).
- 2-(5-metil-2-oxo-pirrolidino)propionato de etilo. Punto ebullición 110-115°C/2 mm. Hg.
- 15.- 2-(5-metil-2-oxo-pirrolidino)-butirato de etilo. Punto ebullición 118-120°C/2 mm. Hg.
- 2-(4-metil-2-oxo-pirrolidino)-propionato de etilo. Punto ebullición 162-166°C/1 mm. Hg.
- 2-(4-metil-2-oxo-pirrolidino)-butirato de etilo. Punto ebullición 93-95°C/0,05 mm Hg.
- 20.- 4,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino-acetato de etilo (mezcla cis-trans). Punto ebullición 102-105°C/1,5 mm Hg.
- (3,4-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetato de etilo. Punto de ebullición 110°C/0,1 mm Hg.
- 25.- (4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetato de etilo. Punto ebullición 90°C/0,1 mm Hg.
- 2-(2-oxo-5,5-dimetil-pirrolidino)-butirato de etilo. Punto ebullición 130°C/2 mm. Hg.
- Ejemplo 3. 2-(5-metil-2-oxo-pirrolidino)-butiramida
- 30.- Se tratan 18,5 gr. (0,1 mol) de ácido 2-(5-metil-



2-oxo-pirrolidino) butirico (Punto fusión 106-107°C), en suspensión en 100 ml. de éter anhidro con 8 gr. de piridina anhidro; a continuación, a una temperatura inferior a 0°C se añade una solución de 12 gr. de cloruro de tionilo en 100 ml. de benceno anhidro. Se agita durante 3 horas a la temperatura ordinaria y se separa el clorhidrato de piridina por decantación.

Se evapora bajo vacío a 30 o 35°C la solución de cloruro de ácido formada, se toma el residuo en acetona y se añade un exceso de amoníaco gaseoso en solución en el metanol.

Después de algunas horas de agitación a temperatura ambiente, se evapora hasta la sequedad y se vuelve a tomar el residuo en 100 ml. de isopropanol. Se filtra el cloruro de amonio y se evapora en seco el filtrado, recristalizándose el residuo así obtenido en una mezcla de etanol-hexano, obteniendo así con un rendimiento de 60% de la teoría la 2-(5-metil-2-oxo-pirrolidino)-butiramida, que funde a 93°C.

El ácido 2-(5-metil-2-oxo-pirrolidino)-butirico, al igual que los otros ácidos mencionados que se pueden utilizar en esta síntesis, se obtienen por saponificación de los ésteres correspondientes como los citados en el ejemplo 2, o también por la acción de 2-halogeno-2-Y-acetatos alcalinos sobre un derivado metálico de la 2-oxo-pirrolidino deseada. Así es por ejemplo para el ácido 2-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-butirico. Punto de fusión 164°C y para el ácido (3-metil-2-oxo-pirrolidino)-acético. Punto de fusión 96°C.

Ejemplo 4. 2-(5-metil-2-oxo-pirrolidino)-propionamida



388135

Se prepara el 2-(5-metil-2-oxo-pirrolidino)-propionato de amonio por neutralización del ácido libre (Punto de fusión 128-129°C) con un exceso de solución metanólica de amoníaco gaseoso. Se evapora a continuación bajo vacío la solución de la sal de amonio así obtenida y se destila al residuo bajo vacío posado. Punto ebullición 140-145°C/0,01 mm. Hg.

Después de la recristalización en una mezcla de etanol-hexano se obtiene un rendimiento del 70% de la teoría en 2-(5-metil-2-Oxopirrolidino)-propionamida. Punto de fusión 130°C.

El 2-(5-metil-2-oxo-pirrolidino)-butirato de amonio, obtenido por neutralización con el amoníaco del ácido libre correspondiente (Punto de fusión 106-107°C), da por descomposición térmica la 2-(5-metil-2-oxo-pirrolidino)-butiramida ya citada en el ejemplo 3. Punto de fusión 93°C (etanol-hexano).

Por el procedimiento del ejemplo 4 se pueden preparar todas las 2-(2-oxo-pirrolidino)-2-Y-acetamidas de las que el grupo amida no está sustituido.

Ejemplo 5.

Los compuestos siguientes conformes al invento han sido preparados por uno u otro de los procedimientos siguientes:

(4-metil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida. Punto de fusión 120°C (isopropanol-éter).

(5-metil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida. Punto de fusión 124°C (isopropanol).

(3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida. Punto de fusión 130°C (isopropanol).

388135



-14-

- (3,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida (mezcla isómera). Punto de ebullición 150-155°C/0,2 mm. Hg.
- (4,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida (mezcla isómera). Punto de fusión 132-138°C (isopropanol).
- 5.- (5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida. Punto de fusión 149°C (isopropanol).
- (3,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida. Punto de ebullición 150-155°C/0,05 mm. Hg.
- 10.- 2-(2-oxo-pirrolidino)-butiramida. Punto de fusión 122°C (etanol).
- 2-(2-oxo-pirrolidino)-3-metil-butiramida. Punto de fusión 188°C (acetato de etilo).
- 2-(5-metil-2-oxo-pirrolidino)-propionamida. Punto de fusión 130°C (etanol-hexano).
- 15.- 2-(5-metil-2-oxo-pirrolidino)-butiramida. Punto de fusión 93°C (etanol-hexano).
- (5-etil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida. Punto de ebullición 155°C/0,02 mm. Hg., Punto de fusión 97°C (etanol-éter).
- 20.- (,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-N,N-dimetilacetamida. Punto de ebullición 148-150°C/1,5 mm. Hg.
- (5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-N,N-dietilacetamida. Punto de ebullición 128-129°C/0,1 mm. Hg.
- 2-(4-metil-2-oxo-pirrolidino)-propionamida. Punto de fusión 106°C (etanol-hexano).
- 25.- 2-(4-metil-2-oxo-pirrolidino)-butiramida. Punto de fusión 126°C (etanol-hexano).
- 2-(4,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-propionamida. Punto de fusión 138-139°C (etanol-hexano).
- 30.- N-alil-(3-metil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida. Punto de ebullición 148°C/0,05 mm Hg.



N-n-butyl-(3-metil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida
Punto de ebullición 175°C/0,01 mm. Hg. Punto de fusión 54°C
(tolueno-hexano).

5.- (3,4-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida. Punto
de fusión 123°C (etanol-éter).

(4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida. Punto
de fusión 150°C (etanol).

N-n-propil-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-aceta-
mida. Punto de fusión 77°C (hexano).

10.- N-isopropil-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-aceta-
mida. Punto de fusión 100°C (éter-hexano).

N-alil-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
Punto de fusión 102°C (éter).

15.- N-propargil-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-ace-
tamida. Punto de fusión 118°C (acetato de etilo).

N-n-propyl-2-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-buti-
ramida. Punto de ebullición 120°C/0,02 mm. Hg.

N-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetil-pirro-
lidino. Punto de ebullición 160°C/0,1 mm. Hg.

20.- N-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetil-piperi-
dina. Punto de fusión 68°C (hexano).

N-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetil-morfo-
lina. Punto de fusión 129°C (éter)

N O T A

25.- En resumen, la presente solicitud recaerá sobre
las siguientes reivindicaciones.

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-
tente principal Nº 316.156 sobre: "Procedimiento para la
obtención de lactamas sustituidas en el nitrógeno", carac-

30.- terizadas porque responden a la fórmula general:

Handwritten mark or signature.



388135

- (3,3-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- (3,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- (4,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- (5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- 5.- - (3,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- 2-(2-oxo-pirrolidino)-butiramida.
- 2-(2-oxo-pirrolidino)-3-metil-butiramida.
- (5-etil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- (4,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-N,N-dimetilacetamida.
- 10.- - (5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-N,N-dietilacetamida.
- 2-(4-metil-2-oxo-pirrolidino)-propionamida.
- 2-(4-metil-2-oxo-pirrolidino)-butiramida.
- 2-(4,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-propionamida.
- N-alil-(3-metil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- 15.- - N-n-butyl-(3-metil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- (3,4-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- (4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- N-n-propil-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- N-isopropil-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- 20.- - N-alil-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- N-propargil-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetamida.
- N-n-propyl-2-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-butiramida.
- N-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetil-pirrolidino.
- N-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetil-piperidina.
- 25.- - N-(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)-acetil-morfolina

3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la

patente principal Nº 316.156 sobre : "Procedimiento para la obtención de lactamas sustituidas en el nitrógeno, según la reivindicación primera, caracterizadas porque se

30.- hace reaccionar un derivado de metal alcalino de una 2-pirrolidinona (X)_p -sustituido con un 2-halo-2-Y-N-R'-R"-



acetamida, en cuyo caso los símbolos n, Y, R', R'', X y p tienen el mismo significado.

5.- 4ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 316.156 sobre: "Procedimiento para la obtención de lactamas sustituidas en el nitrógeno", según la reivindicación primera, caracterizadas porque se hace reaccionar un 2- $\int(X)_p$ -pirrolidino \int -2-Y-acetato de alquilo con un compuesto nitrogenado R' (R'') NH, en donde los símbolos n, Y, R'R'', X y p tienen la misma significación.

10.- 5ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 316.156 sobre: "Procedimiento para la obtención de lactamas sustituidas en el nitrógeno" según la reivindicación primera, caracterizadas porque se hace reaccionar un halogenuro de 2- $\int(X)_p$ -pirrolidino \int -2-Y-acetil con un compuesto nitrogenado R' (R'')NH, en donde los símbolos n, Y, R', R'', X y p tienen el mismo significado.

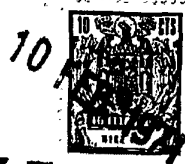
20.- 6ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 316.156 sobre: "Procedimiento para la obtención de lactamas sustituidas en el nitrógeno", según la reivindicación primera, caracterizadas porque representando en la fórmula R' y R'' cada una hidrógeno, se deshidrata térmicamente un 2- $\int(X)_p$ -pirrolidino \int -2-Y-acetato de amonio, en donde los símbolos n, Y, X, y p tienen el mismo significado.

25.- 7ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 316.156 sobre: "Procedimiento para la obtención de lactamas sustituidas en el nitrógeno", según la reivindicación primera o segunda, caracterizadas por la obtención de composiciones medicinales sólidas o líquidas para uso por vía oral, parenteral o rectal, que

30.-

10/6

388135



comprenden una o varias de las lactamas N-sustituidas.

8a.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 316.156 SOBRE: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LACTAMAS SUSTITUIDAS EN EL NITROGENO".

5.- Según se describe en la presente memoria que consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 10 de Febrero de 1971.