

N/Ref.: O.G. 29.022/go



22 AGO 1974

PATENTE DE INVENCION

429460

A1 429460 760901 C07D

CO7D // A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE AMIDAS CON ACTIVIDAD  
PSICOMIMETICA"

-----

Solicitante: LABORATORIOS LIADE, S.A., con domicilio en  
Madrid, c/ Joaquín Costa, 26.

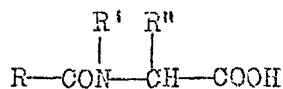
-----

Inventores: D. ANTONIO ALCAIDE, D. JOSE RAMON CONDE RUIZ  
y D. JUAN BERMEJO; españoles.

-----

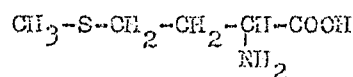
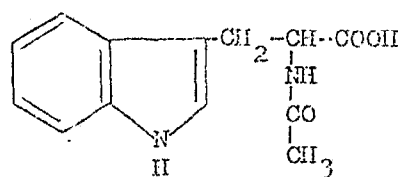
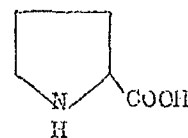
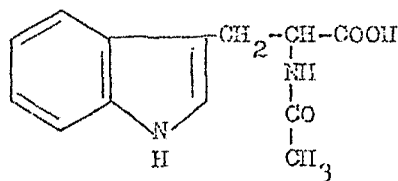
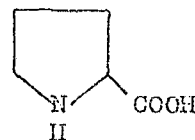
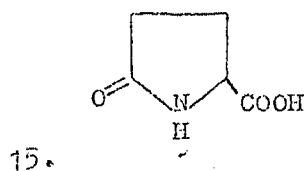
22 AGO. 1974

El objeto de la presente invención es la obtención de compuestos de fórmula general:

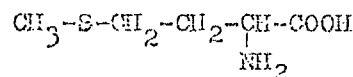
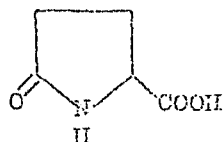


5. a partir de R-COOH y  $\begin{array}{c} R' \quad R'' \\ | \quad | \\ \text{HN}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$  donde R-COOH y  $\begin{array}{c} R' \\ | \\ \text{HN}- \end{array}$   
 $\begin{array}{c} R'' \\ | \\ -\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$  son:

10. R-COOH (1)  $\begin{array}{c} R' \quad R'' \\ | \quad | \\ \text{HN}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$  (2)



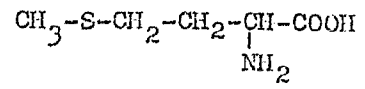
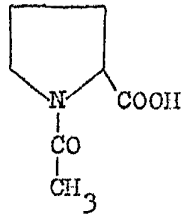
25.



30.



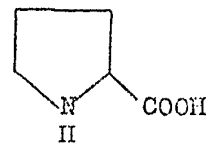
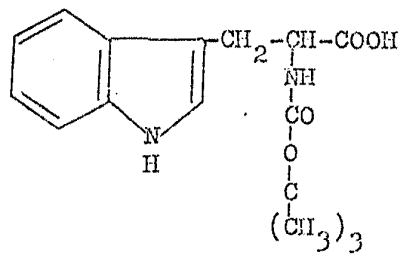
5.



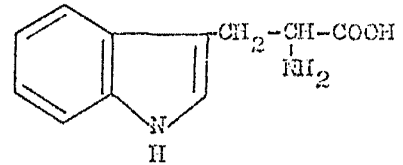
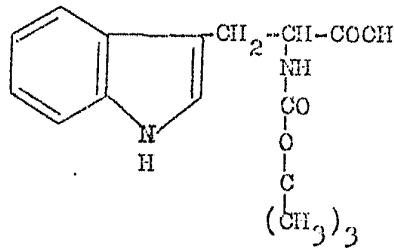
R-COOH

R'-NH<sub>2</sub>

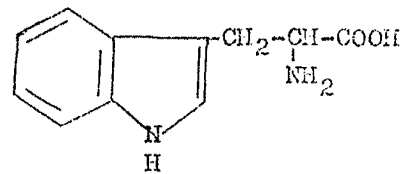
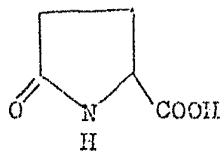
10.



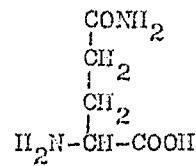
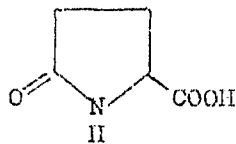
15.



20.

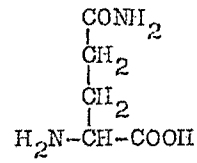
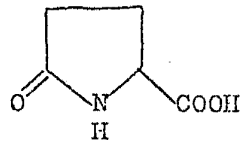


25.

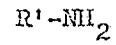
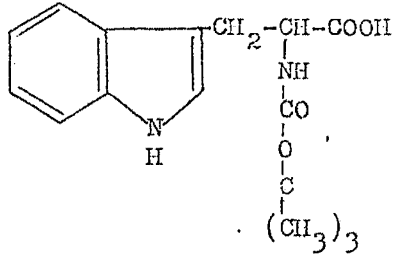


30.

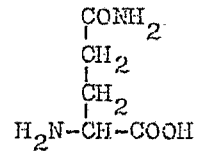
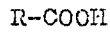
22 AUG 1974



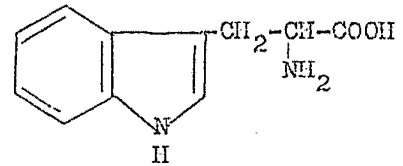
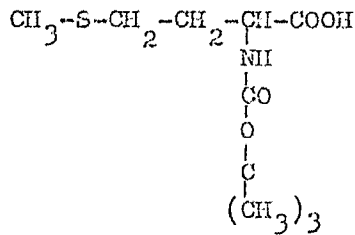
5.



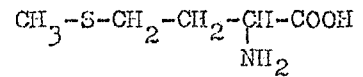
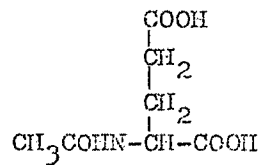
10.



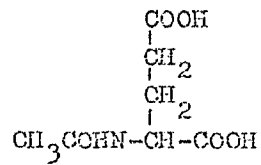
15.



20.



25.



30.



Estos compuestos se caracterizan por su actividad psicomimética, la cual se pone de manifiesto con un aumento de la vigilancia, una disminución sobre la necesidad y duración del sueño, y un claro efecto sobre la actividad general, especialmente actividad intelectual.

5.

A diferencia de otros psicomiméticos, estos compuestos carecen de propiedades anfetamínicas, siendo su toxicidad, en todas las vías ensayadas, prácticamente nula.

10.

Estos compuestos tienen una especial incidencia sobre la memoria e inteligencia, puestas de manifiesto estas propiedades mediante el estudio experimental, en animales de laboratorio. Este estudio se ha realizado sobre tests de aprendizaje (laberinto normal, laberinto acuático,

15.

evitación de estímulos, etc.), creación de reflejos condicionados e incondicionados, fijación espinal de una actitud tras ablación del lóbulo anterior del cerebelo, actividad eléctrica cortical tras la hipoxia experimental, acción frente al sueño experimental inducido por hipnóticos, acción

20.

sobre el comportamiento normal y sobre el inducido, acción sobre los estimulantes cortical y medular, acción sobre la temperatura central, estudio sobre el sistema nervioso vegetativo, toxicidad aguda, subaguda y crónica, teratología, absorción, metabolismo, etc.

25.

Los buenos resultados encontrados y la prácticamente nula toxicidad de estos compuestos, les hace idóneos en la terapéutica psicótropa.

30.

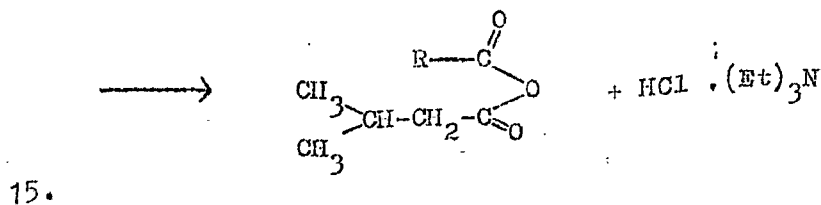
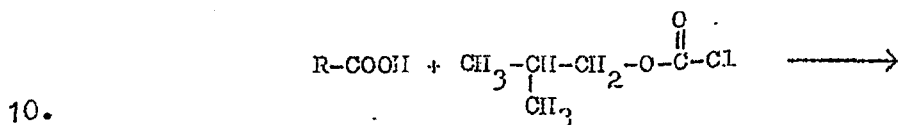
22 AGO



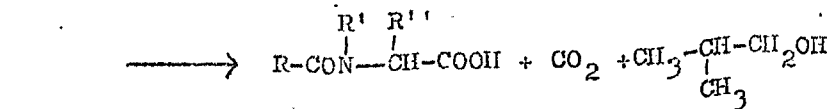
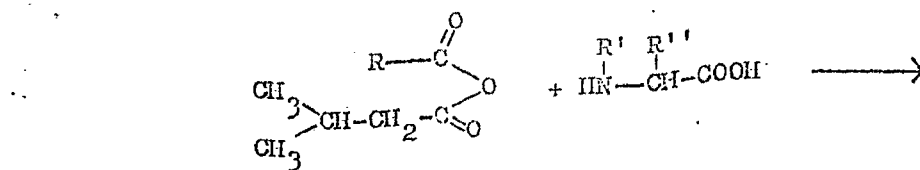
DESCRIPCION DEL PROCESO

1ª Etapa

En una primera etapa se ha hecho reaccionar en acetona anhidra y trietilamina el componente 1 R-COOH con el isobutilcloroformiato; obteniéndose el anhídrido mixto:



En la segunda etapa se hace reaccionar el anhídrido mixto formado en la primera etapa con el componente





EJEMPLO 1.-


- Se disuelven 0,2 moles de trietilamina en 200 ml de acetona agitando y enfriando la mezcla en baño de hielo/sal y se añaden 0,2 moles de ácido piroglutámico. -
5. Cuando la temperatura de la mezcla de reacción es  $-5^{\circ}\text{C}$  se añaden 0,2 moles de isobutilcloroformiato. Se continúa - la agitación durante 15 minutos. Pasado este tiempo se añaden 0,2 M de prolina disueltos en 200 ml de NaOH 1 N. Después de 20 minutos en agitación se retira el baño de hielo/sal y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo se evapora la acetona a presión reducida, se lava la capa acuosa tres veces con éter, acidifica con HCl 6N hasta pH 2-3, extrae con acetato de etilo y seca con  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ . Se obtiene un aceite. R = 60%.
- 10.

15. EJEMPLO 2

- Se disuelven 0,3 moles de Trietilamina en 500 ml de acetona y se agregan a la solución 0,3 moles de N-acetilprolina. Se enfría la solución a  $-5^{\circ}$  con una mezcla de hielo/sal y se agregan 0,3 moles de isobutilcloroformiato gota a gota. A la mezcla de reacción se agregan 0,3 moles de metionina en 300 ml de NaOH 1 N y 400 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . Se mantiene 1 hora en agitación a  $0^{\circ}\text{C}$  y 2 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar la acetona, se lava la fase acuosa 3 veces con éter, y se acidifica con HCl 6N hasta pH 2-3. Se
- 20.
25. obtiene un aceite.

Descrita suficientemente la naturaleza de la invención, sólo falta añadir que podrán introducirse variaciones de elementos y compuestos, siempre que no afecten a la esencialidad de la invención.

30. El solicitante se reserva el derecho de extender -

22 AGO. 1974 

esta demanda a los países extranjeros, reivindicando la -  
misma prioridad de la presente solicitud, al amparo del -  
Convenio Internacional para la protección de la Propiedad  
Industrial.

- 5. Igualmente, el solicitante se reserva el derecho de introducir en la presente invención cuantos perfeccionamientos sobre la misma puedan derivarse, mediante la solicitud de los correspondientes Certificados de Adición en la forma señalada por la Ley.

10. N O T A

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE AMIDAS CON ACTIVIDAD PSICOMIMETICA", según las características -  
esenciales de las siguientes:

15.

R E I V I N D I C A C I O N E S

- 1ª.- Procedimiento de obtención de amidas con actividad psicomimética, caracterizado porque en la primera etapa se hace reaccionar en acetona anhidra un componente -  
de fórmula R-COOH con el isobutilcloroformiato.

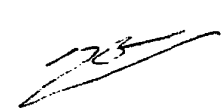
20.

- 2ª.- Procedimiento de obtención de amidas con actividad psicomimética, según reivindicación primera, caracterizado porque en la segunda etapa se hace reaccionar el -  
anhidrido mixto formado en la primera etapa con un segundo -  
componente  $\begin{matrix} R' & R'' \\ | & | \\ HN & -CH- \\ & | \\ & COOH \end{matrix}$  sin proteger el grupo carboxilo de este.

25.

- 3ª.- Procedimiento de obtención de amidas con actividad psicomimética, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el tiempo de reacción de la segunda etapa es de 1 hora.

30.

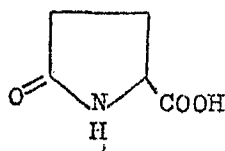


22 AGO. 1947

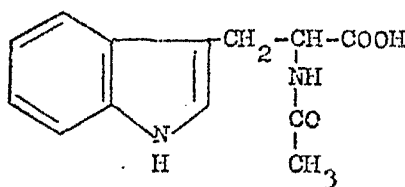


4<sup>a</sup>.- Procedimiento de obtención de amidas con actividad psicoamimética, según reivindicaciones anteriores y caracterizado porque el componente de fórmula R-COOH es uno de los siguientes:

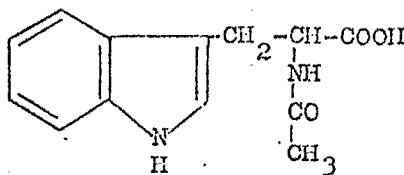
5.



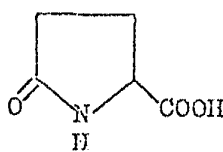
10.



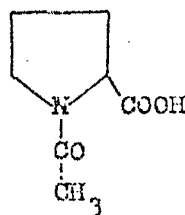
15.



20.



25.

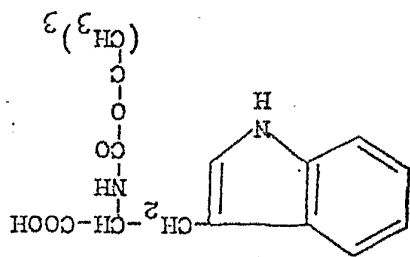
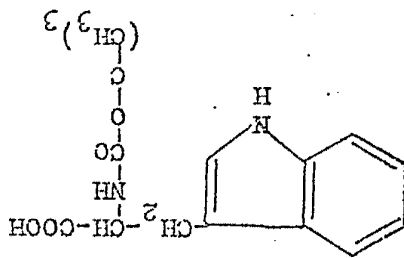
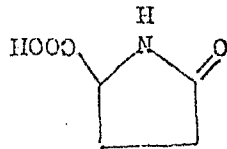
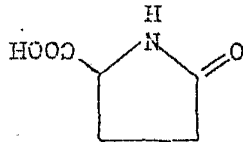
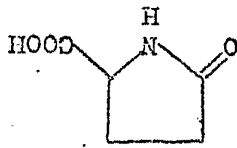
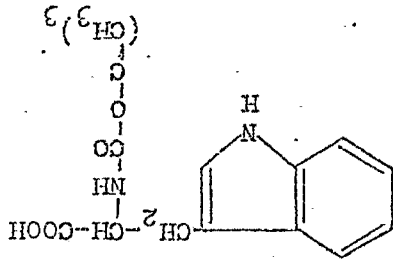



30.

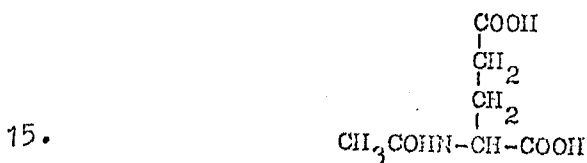
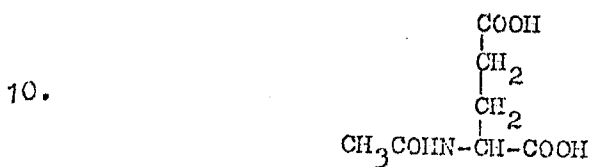
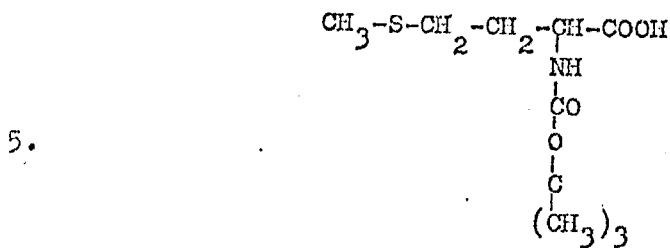
R-COOH

R-COOH

2



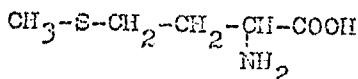
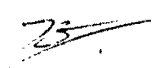
22 AGO. 

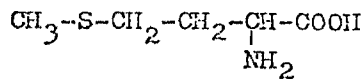


5<sup>a</sup>.- Procedimiento de obtención de amidas con actividad psicomimética, según reivindicaciones anteriores, - caracterizado porque el componente de fórmula

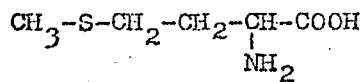


es uno de los siguientes:

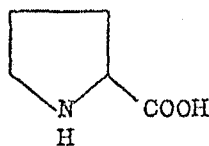
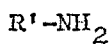





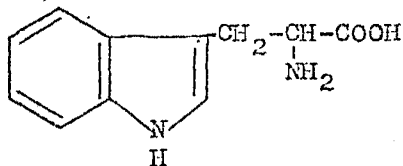
5.



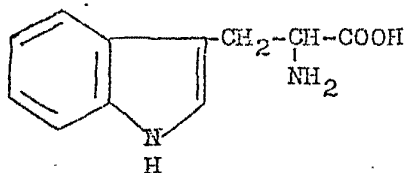
10.



15.

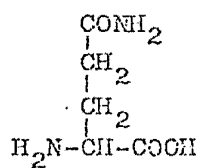


20.



25.

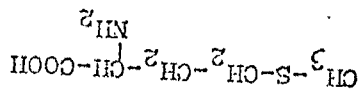
30.



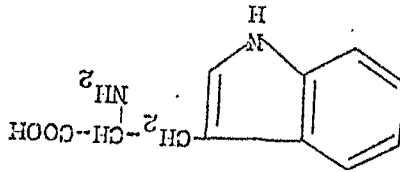
70

...../.....

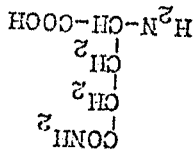
25. "REVISTA PSICOLÓGICA".  
C.A. -- "PROCESAMIENTO DE INFORMACION DE ALFABETOS CON VO-



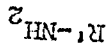
20.



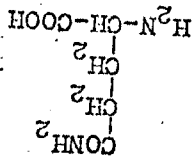
15.



10.



5.



22



Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria que consta de catorce hojas escritas a máquina - por una sola cara.

Madrid, 22 AGO. 1974

LABORATORIOS LIADÉ, S.A.

P. P.

5.