



ESPAÑA

1987  
Cedido al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11	NUMERO	466.815
21	FECHA DE PRESENTACION	9-2-1978

10 AT

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	23	PAIS
31	NUMERO				
	5404/77		10-2-1977		Gran Bretaña

42	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE (2-TIO)UREAS DISUSTITUIDAS EN LAS POSICIONES 1 Y 3"	

71	SOLICITANTE (S)
UCB S.A.	(Cas 16.18.20 DTB/434509)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
4, chaussée de Charleroi, Saint-Gilles-lez-Bruxelles, Bélgica

72	INVENTOR (ES)
Jean de LANNOY	

73	TITULAR (ES)

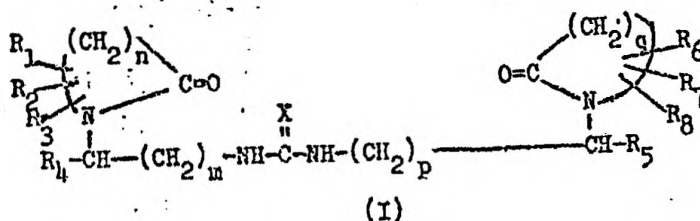
74	REPRESENTANTE
DOÑ OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ	(P.-68.139)

Jga

POOR  
QUALITY

1 La presente invención se refiere a nuevas ureas y  
 tioureas, sustituidas en cada uno de los dos átomos de ni-  
 trógeno por un grupo alcoholo lineal o ramificado, el mismo  
 5 fijado al átomo de nitrógeno de una lactama eventualmente  
 sustituida, a los procedimientos de preparación de estos  
 compuestos así como a sus aplicaciones en terapéutica.

Estos nuevos compuestos responden a la fórmula ge-  
 neral I siguiente:



15 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  representan independien-  
 temente unos de otros, un átomo de hidrógeno, un radical alco-  
 hilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alqueno de 2  
 a 4 átomos de carbono, un radical alquino que forma con  
 20 el átomo de carbono al que está unido un núcleo cicloalcáni-  
 co de 5 ó 6 átomos de carbono, un grupo arilo o un grupo  
 arilo sustituido;  $R_4$  y  $R_5$  representan, independientemente  
 uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo de  
 1 ó 2 átomos de carbono o un grupo fenilo;  $n$  y  $q$  son, inde-  
 25 pendentemente uno de otro, un número entero de 3 a 7;  $m$  y  
 $p$  son, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2; y  $X$  repre-  
 senta un átomo de oxígeno o de azufre.

Quando  $n$  y  $q$  son iguales a 3, 4, 5, 6 ó 7, los  
 grupos lactamas de los compuestos de fórmula I son, respec-  
 tivamente, los radicales 2-oxo-pirrolidino, 2-oxo-piperidi-  
 no, hexahidro-2-oxo-1H-azepin-1-ilo, hexahidro-2-oxo-1(2H)-

1 --azocinilo y octahidro-2-oxo-1H-azonin-1-ilo. De modo prefe-  
rente, n y q son iguales a 3.

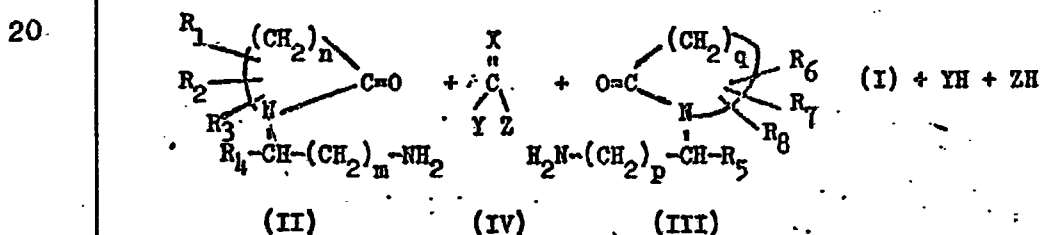
5 Los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  pueden  
ocupar todas las posiciones sobre los grupos lactamas. Como  
ejemplo del grupo arilo se pueden citar en particular los  
anillos fenilo y naftilo. Estos núcleos pueden estar susti-  
tuidos eventualmente, por ejemplo por átomos de halógeno.

10 Los compuestos de fórmula I poseen propiedades  
farmacéuticas particularmente interesantes. Entre otras, ma-  
nifiestan una actividad beneficiosa sobre los procesos amné-  
sicos y una actividad de protección respecto a agresiones  
de tipo hipóxico. Asimismo encuentran una aplicación princi-  
pal en geropsiquiatría, campo en el cual intervienen esen-  
cialmente trastornos de la memoria, asociados tanto a alta-  
15 raciones celulares debidas a la edad, como a una disminu-  
ción del aporte de oxígeno al cerebro como consecuencia de  
accidentes vasculares únicos o repetidos (véase a este res-  
pecto, por ejemplo, V.C. HACHINSKI; The Lancet, II (1974),  
207). Los compuestos de fórmula I encuentran igualmente una  
20 aplicación interesante en numerosos otros campos, como por  
ejemplo la prevención y el tratamiento de accidentes cere-  
bro-vasculares o cardio-vasculares, los comas post-traumáti-  
cos o tóxicos, los trastornos de la memoria, las dificulta-  
des de concentración mental, etc. Finalmente, estos compues-  
25 tos presentan una actividad interesante en el campo de la  
agregación de plaquetas. Son, en efecto, antiagregantes de  
plaquetas y por tanto pueden encontrar aplicación en el tra-  
tamiento de los infartos de miocardio que resultan de una  
hiperagregabilidad o de una hiperadhesividad de las plaque-  
tas, en las circulaciones extra-corpóreas o en el uso de

1 prótesis vasculares, o incluso en el tratamiento de las en-  
fermedades trombo-embólicas y de hiperagregabilidad de las  
coronarias.

5 Se conocen ya compuestos que presentan propieda-  
des del mismo tipo, y en particular el piracetam [2-oxo-1-  
-pirrolidinacetamida (Patente Británica nº 1.039.113)]. Es-  
te compuesto presenta sin embargo, el inconveniente de no  
ser eficaz más que a dosis elevadas. Uno de los objetos de  
la invención es, por tanto, suministrar compuestos que tie-  
10 nen las mismas propiedades ventajosas del piracetam, pero a  
dosis activas más pequeñas.

El procedimiento general de preparación de las  
(2-tio)ureas disustituidas en las posiciones 1 y 3, de fórmu-  
la (I) consiste en hacer reaccionar una N-(aminoalcohol)-  
15 lactama de fórmula (II) y una N-(aminoalcohol)lactama de  
fórmula (III), con un compuesto (tio)-carbonilado de fórmu-  
la (IV), en un medio inerte, en presencia de un agente de  
condensación básico, según el esquema de reacción siguiente:



25 en estas fórmulas n, m, p, q, R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> y X tienen el signifi-  
cado anteriormente indicado, siendo Y y Z, cada uno, un áto-  
mo de halógeno o un grupo imidazolilo, o bien siendo Y un  
átomo de halógeno y Z un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de  
carbono.

30 Cuando los símbolos Y y Z son del halógeno, el

1 - compuesto de fórmula (IV) es, de preferencia, fosgeno ( $X=O$ ,  
 $Y=Z=Cl$ ) o tiofosgeno ( $X=S$ ,  $Y=Z=Cl$ ).

Cuando los símbolos Y y Z son, cada uno, un grupo  
imidazolilo, el compuesto de fórmula (IV) representa 1,1'-  
5 -carbonildiimidazol ( $X=O$ ,  $Y=Z=imidazolilo$ ) o 1,1'-tiocarbo-  
nildiimidazol ( $X=S$ ,  $Y=Z=imidazolilo$ ).

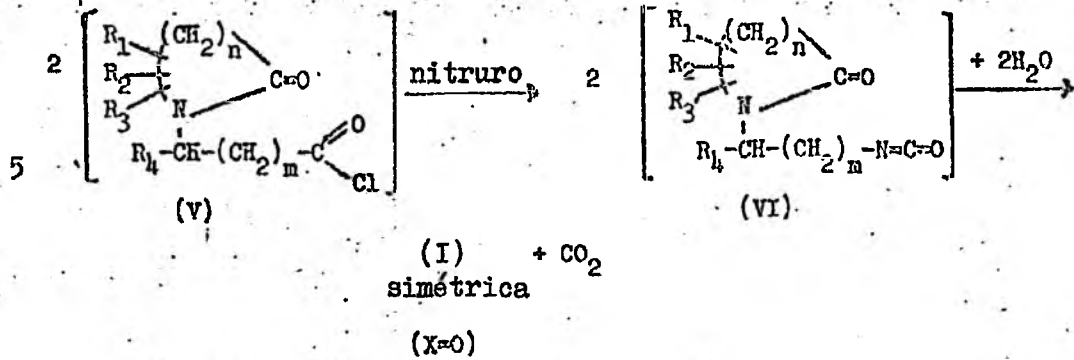
Cuando Y es un átomo de halógeno y Z es un radi-  
cal alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, el compuesto de fór-  
mula (IV) es un haloformiato de alcohol de preferencia clo-  
10 roformiato de etilo.

Además del procedimiento general de preparación  
de los compuestos de fórmula (I) que acaba de ser descrito,  
existen también procedimientos particulares para la prepara-  
ción de compuestos de fórmula (I) simétricos, es decir, en  
15 los que  $R_1=R_6$ ,  $R_2=R_7$ ,  $R_3=R_8$ ,  $R_4=R_5$ ,  $n=q$  y  $m=p$ .

Según una primera variante operatoria, se procede  
como en el procedimiento general, pero utilizando dos moles  
de una N-(aminoalcohol)lactama de fórmula (II) con un mol  
de un compuesto (tio)carbonilado de fórmula (IV) siendo las  
20 condiciones operatorias las mismas que en el procedimiento  
general antes descrito.

Según otra variante, reservada a la preparación  
de ureas disustituidas en las posiciones 1 y 3, simétricas,  
( $X=oxígeno$ ), se hace reaccionar un cloruro de ácido lacta-  
25 ma-N-alcanoico de fórmula (V), con un nitruro órgano-xilíci-  
co, tal como el nitruro de trimetilsililo, siendo hidroliza-  
da y descarboxilada (selectivamente) la lactama-N-alcano-  
isocianato de fórmula (VI) obtenida, según la ecuación:

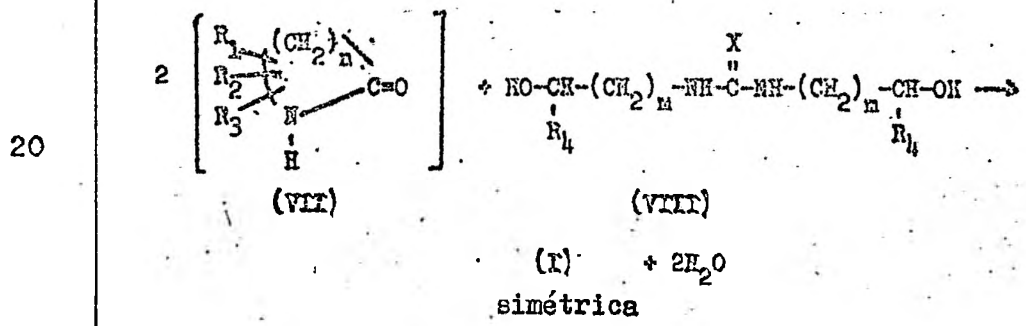
1



10 teniendo en estas fórmulas R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub>, n, y m los significados anteriormente indicados.

15 Todavía según otra variante, reservada a la preparación de (2-tio)ureas simétricas disustituidas en las posiciones 1 y 3, se hacen reaccionar dos moles de una lactama de fórmula (VII) con un mol de una 1,3-bis-(hidroxialco-

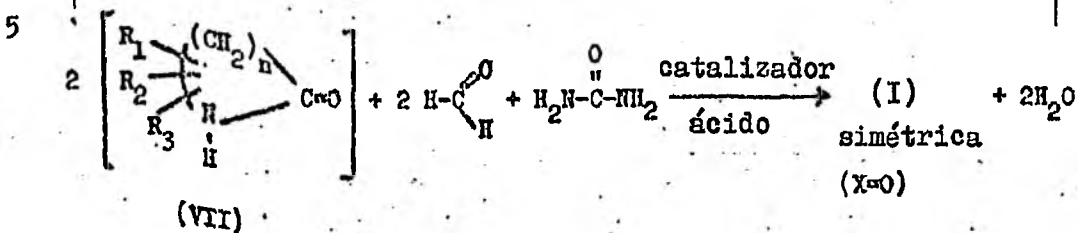
20 hil)-(2-tio)urea de fórmula (VIII) según la ecuación:



25 en estas fórmulas R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub>, m, n y X tienen los significados anteriormente indicados.

Finalmente, según otra variante reservada a la preparación de ureas simétricas disustituidas en las posiciones 1 y 3, en las que X = oxígeno, R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=H, m=p=cero se hace reaccionar un mol de urea, dos moles de formaldehido y

1 - dos moles de una lactama de fórmula (VII), según la ecuación:



10

teniendo en estas fórmulas  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $n$  los significados anteriormente indicados.

Ciertas N-(aminoalcohol)lactamas sustituidas con  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  de fórmula (II) o sustituidas con  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  de fórmula (III), que son compuestos de partida en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), han sido ya descritas en la bibliografía. Así, por ejemplo, la 1-(2-aminoetil)-2-pirrolidinona se describe por W. REPPE y col. en Liebigs Ann. 596, (1955), 203 y la 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona está descrita en Chem. Abstr. 53, (1959), 4816. Las que todavía no están descritas en la bibliografía pueden ser preparadas según uno cualquiera de los métodos conocidos siguientes:

- 25
- vía a: amonólisis de un compuesto halogenado,
  - vía b: reacción de Hofmann sobre una amida,
  - vía c: reducción de un nitrilo.

En cada una de las vías a, b y c, el compuesto halogenado, la amida y el derivado nitrílico se obtienen a partir de las lactamas sustituidas con  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  o, respectivamente, sustituidas con  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$ , correspondientes.

1 Parte experimental

I. Preparación de N-(aminoalcohol)lactamas de fórmula II

I.1. Amonólisis de un compuesto halogenado (vía a)

I.1.1. Preparación de N-hidroximetil-lactamas.

5 Este procedimiento está descrito ya en la bibliografía (véase, por ejemplo, Chem. Abstr. 54, 1286e, (1960)) y ha sido modificado como sigue:

10 Una solución acuosa de formaldehído al 35% se añá de a una solución hecha básica por hidróxido de sodio, de lactama en etanol, a una velocidad tal que la temperatura no sobrepase los 40°C. La mezcla se lleva seguidamente a ebullición a reflujo, y después se concentra a presión reducida. El residuo se toma con etanol y se concentra de nuevo, para eliminar los últimos indicios de agua y de formaldehído.

15 Así, por ejemplo, se ha preparado la 1-hidroximetil-2-pirrolidinona del siguiente modo. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 20 litros se coloca una solución de 1.335 g (15,94 moles) de 2-pirrolidinona y 30 g (0,75 moles) de hidróxido de sodio en 2,8 litros de etanol absoluto. Se añade lentamente 5.250 g (56,35 moles) de una solución acuosa de formaldehído al 35%. La temperatura del medio reaccionante aumenta progresivamente durante el curso de la adición y se estabiliza hacia 40°C. Cuando la adición se termina, la solución se lleva a ebullición a reflujo durante 5 1/2 horas. El etanol y el exceso de formaldehído se eliminan a presión reducida. El residuo se toma con 1,2 litros de etanol absoluto caliente y la solución es clarificada por filtración por Hyflo-cel. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se recristaliza en el mínimo

1 de isopropanol. Se obtienen 1.575 g (rendimiento 86%) de  
1-hidroximetil-2-pirrolidinona. P.F. = 83-84°C.  
Espectro I.R. (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 2990, 2950, 2900, 1665,  
1395, 1045.

5 De la misma manera se han preparado los compues-  
tos siguientes:

a) hexahidro-1-hidroximetil-2H-azepin-2-ona (rendimiento:  
47%). Espectro I.R. (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3260, 2940, 2840,  
1630, 1030.

10 Este compuesto ya ha sido descrito en la biblio-  
grafía: R.E. BENSON y T.L. CAIRNS, J. Am. Chem. Soc. 70,  
2115-8, (1948):

b) 1-hidroximetil-2-piperidinona (rendimiento: 90%). Espec-  
tro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3320, 2940, 2870, 1630,  
15 1045.

c) 1-hidroximetil-5-metil-2-pirrolidinona (rendimiento:  
78%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 2970, 2900,  
1680, 1630.

d) octahidro-1-hidroximetil-2H-azonin-2-ona (rendimiento:  
20 95%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 2930, 2870,  
1630, 1040.

e) hexahidro-1-hidroximetil-2(1H)-azocinona (rendimiento:  
99%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 2930, 2880,  
1630, 1040.

25 f) 4-p-clorofenil-1-hidroximetil-3-metil-2-pirrolidinona  
(rendimiento: 59%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ :  
3360, 3020, 2970, 2930, 2880, 1680, 1040, 910, 890.

g) 1-hidroximetil-3,5-dimetil-2-pirrolidinona (rendimiento:  
45%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 2970, 2930,  
2870, 1670, 1040.

30

16028

- 1 h) 1-hidroximetil-4,5-dimetil-2-pirrolidinona (rendimiento: 78%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 2970, 2950, 2880, 1750, 1420, 1045.
- 5 i) 3-alil-1-hidroximetil-3-fenil-2-pirrolidinona (rendimiento: 85%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3080, 2980, 2950, 2900, 1680, 1435, 1275, 1040, 700.
- j) 1-hidroximetil-4-fenil-2-pirrolidinona (rendimiento: 71%). Espectro I.R. (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3270, 2955, 2880, 1685, 1440, 1025, 710, 660.
- 10 k) 3-etil-1-hidroximetil-3-fenil-2-pirrolidinona (rendimiento: 92%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3060, 2970, 2880, 1675, 1460, 765, 700.
- 15 l) 5-p-clorofenil-1-hidroximetil-2-piperidinona (rendimiento: 83%). Espectro I.R. (KBr) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 2990, 2940, 2880, 1630, 1440, 1050, 840, 830.
- m) 1-hidroximetil-3,5,5-trimetil-2-pirrolidinona (rendimiento: 55%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 2970, 2930, 2870, 1670, 1045.
- 20 n) 2-hidroximetil-3-metil-2-azaespiro[4,5]decan-1-one (rendimiento: 91%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 2970, 2930, 2860, 1675, 1450, 1010.
- o) 3-butil-1-hidroximetil-2-pirrolidinona (rendimiento: 99%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 2960, 2880, 1680, 1465.

25 I.1.2. Preparación de N-clorometil-lactamas

a) 1-clorometil-2-piperidinona

A una solución de 903 g (7 moles) de 1-hidroximetil-2-piperidinona en 6.000 ml de benceno anhidro, se añaden gota a gota agitando fuertemente, 618 ml (8,6 moles) de cloruro de tionilo vigilando que la temperatura no sobrepasa

1 - se los 10°C. Después de la adición, se continúa la reacción  
durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra  
por Hyflo-cel, se evapora a presión reducida y después se  
disuelve, en tres tomas, en benceno anhidro, filtrándose ca  
5 da vez la solución bencénica a presión reducida para expul-  
sar los últimos indicios de cloruro de tionilo y ácido clor  
hídrico (que se forma en el curso de la reacción). El resi-  
duo oleoso se somete primero a desgasificación bajo una pre  
sión de 15 mm de Hg y después se purifica por destilación  
10 (143-145°C bajo 15 mm de Hg). Se obtienen 640 g (4,34 moles)  
de 1-clorometil-2-piperidinona (rendimiento: 62%). Espectro  
I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2950, 2870, 1660.

Las N-clorometil-lactamas siguientes han sido pre  
paradas según el mismo procedimiento:

- 15 b) 1-clorometil-2-pirrolidinona (rendimiento: 87%). Espec-  
tro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3038, 2970, 2885, 1700,  
1260.
- c) 1-clorometil-hexahidro-2H-azepin-2-ona (rendimiento:  
99%). P. Eb. 118-120°C/3,5-4 mm de Hg. Este compuesto ha  
20 sido descrito ya en la bibliografía, véase F.L. SIDEL'KOV  
SKAYA y col., Chem. Abstr. 54, 1286 (1960).
- d) 1-clorometil-hexahidro-2(1H)azocinona (rendimiento: 32%).  
Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2930, 2860, 1660.
- e) 1-clorometil-octahidro-2H-azonin-2-ona (rendimiento:  
25 81%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3020, 2930, 2882,  
1660, 1255.
- f) 1-clorometil-5-metil-2-pirrolidinona (rendimiento: 54%).  
Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 2880, 1740.
- g) 1-clorometil-4-p-clorofenil-3-metil-2-pirrolidinona (ren-  
dimiento: 68%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3030,

- 1 2970, 2930, 2870, 1710, 900, 830.
- h) 1-clorometil-3,5-dimetil-2-pirrolidinona (rendimiento: 77%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 2930, 2880, 1700.
- 5 i) 1-clorometil-4,5-dimetil-2-pirrolidinona (rendimiento: 28%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 2930, 2880, 1715.
- j) 3-alil-1-clorometil-3-fenil-2-pirrolidinona (rendimiento: 91%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3060, 3040, 2980, 2950, 2890, 1710, 1270, 700.
- 10 k) 1-clorometil-4-fenil-2-pirrolidinona (rendimiento: 96%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3060, 3030, 2980, 2950, 2880, 1715, 1255, 765, 700.
- l) 1-clorometil-3-etil-3-fenil-2-pirrolidinona (rendimiento: 78%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3060, 3040, 2970, 2880, 1770, 1265, 765, 700.
- 15 m) 1-clorometil-5-p-clorofenil-2-piperidinona (rendimiento: 46%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3040, 2940, 2900, 1670, 1480, 830, 800.
- 20 n) 1-clorometil-3,5,5-trimetil-2-pirrolidinona (rendimiento: 34%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 2940, 2880, 1715.
- o) 2-clorometil-3-metil-2-azaespiro[4,5]decan-1-ona (rendimiento: 93%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2970, 2930, 2860, 1710, 1450.
- 25 p) 3-n-butil-1-clorometil-2-pirrolidinona (rendimiento: 62%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 2960, 2880, 1720.

### I.1.3. Preparación de N-(aminometil)lactamas.

La amonólisis de una N-clorometil-lactama se realiza introduciendo lentamente, agitando fuertemente, una so

1 -lución de este compuesto en tolueno en un gran exceso de  
amoníaco líquido a  $-30^{\circ}\text{C}$ . La reacción va acompañada de la  
formación de cloruro de amonio que precipita. El amoníaco  
se evapora seguidamente, se filtra la solución y se destila  
5 a presión reducida para eliminar el tolueno. La N-(aminometil)lactama obtenida de este modo puede ser utilizada tal  
cual para la síntesis de compuestos de fórmula I según la  
invención.

a) 1-aminometil-hexahidro-2(1H)-azocinona.

10 Una solución de 526,8 g (3 moles) de 1-clorometil  
-hexahidro-2(1H)-azocinona en 1,5 litros de tolueno anhidro  
se añade gota a gota y con agitación a 2 litros de amoníaco  
líquido. Después de la adición, se evapora el amoníaco, se  
separa el cloruro de amonio por filtración y la solución  
15 que queda se evapora a presión reducida. El residuo oleoso  
se toma dos veces con 1 litro de tolueno anhidro y cada vez  
la solución se evapora a presión reducida. Se obtiene de es  
te modo 463,3 g (297 moles) de un aceite de color amarillo,  
transparente (rendimiento: 99%). Espectro I.R. (película) en  
20  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3320, 2930, 2860, 1635, 1470.

De la misma manera se preparan los compuestos si-  
guientes:

25 b) 1-aminometil-2-pirrolidinona. Rendimiento: 98%. Espectro  
I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3310, 2940, 2880, 1675,  
1470, 1260.

c) 1-aminometil-2-piperidinona. Rendimiento: 98%. Espectro  
I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 2940, 2870, 1635.

d) 1-aminometil-hexahidro-2H-azepin-2-ona. Rendimiento: 89%.  
Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 3320, 2940, 2860,  
1640, 1490, 1440.

- 1 e) 1-aminometil-octahidro-2H-azonin-2-ona. Rendimiento: 46%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3395, 3320, 2930, 2880, 1630, 1440.
- 5 f) 1-aminometil-4-p-clorofenil-3-metil-2-pirrolidinona. Rendimiento: 95%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3030, 2980, 2930, 2870, 1680, 830, 870.
- g) 1-aminometil-5-metil-2-pirrolidinona. Rendimiento: 52%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3320, 2970, 2880, 1680.
- 10 h) 1-aminometil-4-fenil-2-pirrolidinona. Rendimiento: 98%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 3310, 3030, 2970, 2940, 2870, 1660, 1260, 700, 650.
- 15 i) 1-aminometil-3-etil-3-fenil-2-pirrolidinona. Rendimiento: 70%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3320, 2960, 2940, 2880, 1680, 1490, 770, 700.
- j) 1-aminometil-4,5-dimetil-2-pirrolidinona. Rendimiento: 65%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3320, 2970, 2930, 2880, 1680, 1260.
- 20 k) 3-alil-1-aminometil-3-fenil-2-pirrolidinona. Rendimiento: 90%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 3220, 3060, 2980, 2940, 2880, 1680, 1250, 700.
- l) 1-aminometil-5-p-clorofenil-2-piperidinona. Rendimiento: 87%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3300, 2940, 2900, 2870, 1670, 1490, 830, 810.
- 25 m) 1-aminometil-3-n-butyl-2-pirrolidinona. Rendimiento: 89%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3320, 2960, 2880, 1680, 1495, 1460.
- n) 1-aminometil-3,5,5-trimetil-2-pirrolidinona. Rendimiento: 37%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 3320, 2970, 2930, 2870, 1680.

- 1 -o) 2-aminometil-3-metil-2-azaespiro[4,5]decan-1-ona. Rendimiento: 95%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 3320, 2970, 2930, 2860.

I.2. Reacción de Hofmann sobre una amida (vía b).

- 5 a) Preparación de la 1-aminometil-5-fenil-2-pirrolidinona.

A una mezcla compuesta por una solución de 21,8 g (0,1 moles) de 2-oxo-5-fenil-1-pirrolidinoacetamida y una solución de 15,28 g (0,382 moles) de sosa cáustica en 250 ml de agua, se añaden, agitando fuertemente, 19,98 g (0,125 moles) de bromo, teniendo cuidado de que la temperatura no sobrepase los 10°C. Después de la adición la mezcla reaccionante se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y durante 2 horas a reflujo. Seguidamente se liofiliza y el residuo, tratado con 500 ml de etanol absoluto, se filtra con el fin de eliminar las sales minerales. La solución etarólica se evapora a presión reducida. El aceite que queda se disuelve en cloruro de metileno, se filtra por Hyflo-cel y el disolvente se evapora a sequedad a presión reducida. Se obtienen 13,7 g (0,072 moles) de 1-aminometil-5-fenil-2-pirrolidinona. Rendimiento: 72%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 3060, 2950, 1670, 760, 735, 700.

Según el mismo procedimiento se han preparado los compuestos siguientes:

- 25 b) 1-aminometil-2-pirrolidinona (es el mismo compuesto que el del párrafo I.1.3.b anterior). Rendimiento: 68%.  
c) 1-(1-aminopropil)-2-pirrolidinona.

Este compuesto se utiliza tal cual, sin ser aislado.

- d) 1-(1-aminoetil)-2-pirrolidinona.

Este compuesto ha sido utilizado tal cual, sin

1 ser aislado.

e) 1-(alfa-aminobencil)-2-pirrolidinona.

Este compuesto ha sido utilizado tal cual, sin ser aislado.

5 I.3. Reducción de un nitrilo (vía c).

a) Preparación de 1-(2-amino-1-metiletil)-2-pirrolidinona.

10 A una solución de 13 g (0,094 moles) de alfa-metil-2-oxo-1-pirrolidina-acetonitrilo en 250 ml de metanol, se añade 0,1 g de sosa cáustica y 1 g de níquel de Raney. La hidrogenación a temperatura y presión ordinaria se continúa hasta que no hay más absorción de hidrógeno y el catalizador se separa por filtración por Hyflo-cel. El filtrado se evapora a presión reducida. Se obtienen 9,2 g (0,065 moles) de 1-(2-amino-1-metiletil)-2-pirrolidinona, utilizada tal cual para continuar la síntesis (rendimiento: 69%). Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 2970, 2930, 2870, 1670, 1290.

15 Del mismo modo se han preparado los compuestos siguientes:

20 b) 1-(2-aminoetil)-2-pirrolidinona. Rendimiento: 57%. Espectro I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 2990, 2940, 2870, 1660, 1290.

25 c) 1-(aminometil)propil-2-pirrolidinona. Rendimiento: 75%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 2960, 2930, 2870, 1670.

## II. Preparación de compuestos de fórmula I

II.1. Acción del fosgeno o del tiofosgeno sobre las N-(aminoalcohol)lactamas de fórmula II.

II.1.1. Acción del fosgeno

1 a) 1,3-bis[(2-oxo-pirrolidino)metil]-urea. (Compuesto nº 1).

Variante 1:

5 A una solución de 802 g (7,03 moles) de 1-aminometil-2-pirrolidinona y 521,2 g (5,16 moles) de trietilamina en 5 litros de cloruro de metileno anhidro, mantenida a -10°C, se añade lentamente, agitando fuertemente y teniendo cuidado de que la temperatura no pase de 5°C, una solución de 232,2 g (2,347 moles) de fosgeno en 1 litro de cloruro de metileno enfriado igualmente a -10°C. Después de  
10 la adición, se deja que la mezcla reaccionante alcance lentamente la temperatura ambiente, y después se la enfría de nuevo a -10°C, y se introduce en el medio amoníaco gaseoso con el fin de liberar la trietilamina de su clorhidrato.  
15 Se forma cloruro de amonio que se filtra (se recuperan 123 g, o sea 98% del peso teórico) y la solución restante se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se re-cristaliza en 2 litros de alcohol isopropílico. Se obtienen de este modo 384 g (rendimiento: 64,4%) de 1,3-bis[(2-oxo-pirrolidino)metil]-urea pura. P.F.: 184,5°C.  
20

Análisis para  $C_{11}H_{18}N_4O_3$  (P.M. = 254) (en %)

Calculado C, 51,9 H 7,1 N 22,0

Encontrado 51,9 7,0 21,9

Espectro I.R. (KBr) en  $cm^{-1}$ : 3350, 2900, 1680, 1645, 1565.

25 Variante 2:

A 20,6 g (0,18 moles) de 1-aminometil-2-pirrolidinona en 100 ml de cloruro de metileno, se añaden 50 ml de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. A esta suspensión se añade, agitando fuertemente, una solución de 5,95 g (0,06 moles) de fosgeno en 50 ml de cloruro  
30

1 de metileno, teniendo cuidado de que la temperatura del me-  
dio reaccionante permanezca inferior a 10°C. Después de la  
adición, la agitación se continúa a temperatura ambiente  
durante 4 horas. Se decanta la fase acuosa, se liofiliza y  
5 después se extrae varias veces con cloruro de metileno.  
Los extractos orgánicos se reúnen y se evaporan a presión  
reducida. El residuo se recrystaliza en el mínimo de alco-  
hol isopropílico y se recogen de este modo 7,2 g (0,0283  
moles) de compuesto n.º 1 puro, que tiene las mismas carac-  
10 terísticas que anteriormente. Rendimiento: 47,2%.

Variante 3:

A una solución de 27 g (0,145 moles), de 1-amino  
metil-2-pirrolidiona y 57 g (0,72 moles) de piridina anhi-  
dra en 300 ml de cloruro de metileno, se añade gota a go-  
15 ta, teniendo cuidado de que la temperatura del medio de  
reacción no pase de 0°C, una solución de 3,6 g (0,036 mo-  
les) de fosgeno en 100 ml de cloruro de metileno. La mez-  
cla reaccionante se lleva a reflujo durante 2 horas y des-  
pués se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo  
20 se purifica por cromatografía sobre sílice utilizando como  
eluyente una mezcla de cloroformo-metanol (10:1). El pro-  
ducto obtenido se recrystaliza en el mínimo de alcohol iso-  
propílico. Se recogen de este modo 3,5 g (0,0138 moles)  
del compuesto n.º 1, que tiene las mismas características  
25 que anteriormente. Rendimiento: 38%.

b) 1- $\sqrt{2}$ -oxo-pirrolidino)metil-3- $\sqrt{3}$ -(2-oxo-pirrolidino)pro-  
pil-urea. (Compuesto n.º 2).

En una solución de 5,55 g (0,056 moles) de fosge-  
no enfriada a -70°C, se introducen sucesivamente 12,42 g  
30 (0,123 moles) de trietilamina y 6,39 g (0,056 moles) de

1 -1-aminometil-2-pirrolidinona disuelta en 20 ml de cloruro  
de metileno. La mezcla se agita durante 30 minutos tenien-  
do cuidado de que la temperatura no pase de  $-60^{\circ}\text{C}$ . Se aña-  
de seguidamente una solución de 7,97 g (0,056 moles) de  
5 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona en 20 ml de cloruro de  
metileno. Después de la adición, la suspensión se agita du-  
rante 1 hora a temperatura ambiente y después se enfría a  
 $-60^{\circ}\text{C}$ , temperatura a la cual el clorhidrato de trietilami-  
na cristaliza. El precipitado se filtra y la solución se  
10 evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre una columna de sílice (eluyente: acetona-me-  
tanol, proporción 96:4). Se recogen 3,1 g de 1-[(2-oxo-pi-  
rrolidino)-metil]-3-[(2-oxo-pirrolidino)propil]-urea, en  
forma de un aceite. Rendimiento: 19,6%.

15 Análisis para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  (P.M. = 282) (en %).

Calculado C 55,3 H 7,9 N 19,8

Encontrado 55,3 7,9 19,1

Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 2970, 2930, 1680,  
1550, 1500.

20 De la misma manera se preparan los compuestos de  
fórmula I siguientes:

c) 1,3-bis[(2-oxo-piperidino)metil]-urea. (Compuesto nº 3).

Rendimiento: 34%. P.F.  $161-2^{\circ}\text{C}$ .

Análisis para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  (en %)

25 calculado C 55,3 H 7,8 N 19,8

encontrado 55,0 7,9 19,8

d) 1,3-bis[(hexahidro-2-oxo-1H-azepin-1-il)metil]-urea.

(Compuesto nº 4).

Rendimiento: 34%. P.F.:  $169-70^{\circ}\text{C}$ .

30 Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  (en %)

1	calculado	C	58,1	H	8,5	N	18,1
	encontrado		58,9		8,5		18,1

e) 1,3-bis[(hexahidro-2-oxo-1(2H)-azocinil)metil]-urea.  
(Compuesto n.º 5).

5 Rendimiento: 41%. P.F.: 224-5°C.

Análisis para  $C_{17}H_{30}N_4O_3$  (en %)

calculado	C	60,3	H	8,9	N	16,5
encontrado		60,4		8,8		16,5

f) 1,3-bis[(octahidro-2-oxo-1H-azonin-1-metil)-urea. (Com-  
10 puesto n.º 6).

Rendimiento: 48%. P.F.: 207-8°C.

Análisis para  $C_{19}H_{34}N_4O_3$  (en %)

calculado	C	62,3	H	9,4	N	15,3
encontrado		62,0		9,4		15,3

15 g) 1,3-bis[(4-p-clorofenil-3-metil-2-oxo-pirrolidinona)me-  
til]-urea. (Compuesto n.º 7).

Rendimiento: 36%. P.F.: 202-3°C.

Análisis para  $C_{25}H_{28}Cl_2N_4O_3$  (en %)

calculado	C	59,6	H	5,6	Cl	11,1
encontrado		59,2		5,5		11,0

20 h) 1,3-bis[(5-metil-2-oxo-pirrolidino)metil]-urea (Compues-  
to n.º 8).

Rendimiento: 7%. P.F.: 120-1°C.

Análisis para  $C_{13}H_{22}N_4O_3$  (en %)

25 calculado	C	55,3	H	7,9	N	19,9
encontrado		55,3		7,8		19,7

i) 1,3-bis[(2-oxo-5-fenil-pirrolidino)metil]-urea. (Compues-  
to n.º 9).

Rendimiento: 33%. P.F.: 190-2°C.

Análisis para  $C_{23}H_{26}N_4O_3$  (en %)

- 1                    calculado      C 67,9      H 6,4      N 13,8  
                      encontrado      67,3      6,4      13,7
- j) 1,3-bis[1-(2-oxo-pirrolidino)propil]-urea. (Compuesto nº 10).
- 5                    Rendimiento: 52%. P.F.: 130-1°C.  
                      Análisis para  $C_{15}H_{26}N_4O_3$  (en %)  
                                  calculado      C 58,0      H 8,4      N 18,1  
                                  encontrado      57,9      8,5      17,9
- 10                    k) 1,3-bis[1-(2-oxo-pirrolidino)etil]-urea. (Compuesto nº 11).
- Rendimiento: 15%. P.F.: 158-9°C.  
                      Análisis para  $C_{13}H_{22}N_4O_3$  (en %)  
                                  calculado      C 55,3      H 7,9      N 19,8  
                                  encontrado      55,2      7,9      19,7
- 15                    l) 1,3-bis[2-(2-oxo-4-fenil-pirrolidino)metil]-urea. (Compuesto nº 12).
- Rendimiento: 60%. P.F.: 188-9°C.  
                      Análisis para  $C_{23}H_{26}N_4O_3$  (en %)  
                                  calculado      C 68,0      H 6,4      N 13,8  
                                  encontrado      68,0      6,5      13,8
- 20                    m) 1,3-bis[3-etil-2-oxo-3-fenil-pirrolidino)metil]-urea. (Compuesto nº 13).
- Rendimiento: 64%.  
                      Análisis para  $C_{27}H_{34}N_4O_3$  (en %)  
                                  calculado      C 70,1      H 7,4      N 12,1  
                                  encontrado      69,3      7,0      11,7
- 25                    Espectro I.R. (película) en  $cm^{-1}$ : 3360, 3060, 2980, 2950, 2880, 1680, 1560, 760, 700.
- 30                    n) 1,3-bis[4,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)metil]-urea. (Compuesto nº 14).

- 1 Rendimiento: 22%. Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ :  
3350, 2970, 2880, 1710, 1670, 1550.
- o) 1,3-bis[3-alil-2-oxo-3-fenil-pirrolidino]metil-urea.  
(Compuesto nº 15).
- 5 Rendimiento: 36%. P.F.: 134-5°C.  
Análisis para  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$  (en %)
- |            |   |      |   |     |   |      |
|------------|---|------|---|-----|---|------|
| calculado  | C | 71,6 | H | 7,0 | N | 11,5 |
| encontrado |   | 71,5 |   | 7,0 |   | 11,5 |
- p) 1,3-bis[5-p-clorofenil-2-oxo-piperidino]metil-urea.  
(Compuesto nº 16).
- 10 Rendimiento: 56%. P.F.: 202-3°C.  
Análisis para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$  (en %)
- |            |   |      |   |     |   |      |    |      |
|------------|---|------|---|-----|---|------|----|------|
| calculado  | C | 59,6 | H | 5,6 | N | 11,1 | Cl | 14,1 |
| encontrado |   | 59,6 |   | 5,7 |   | 11,1 |    | 14,0 |
- 15 q) 1,3-bis[3-metil-1-oxo-2-azaespiro[4,5]dec-2-il]metil-urea.  
(Compuesto nº 17).
- Rendimiento: 46%. P.F.: 152-3°C.  
Análisis para  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$  (en %)
- |            |   |      |   |     |   |      |
|------------|---|------|---|-----|---|------|
| calculado  | C | 66,0 | H | 9,2 | N | 13,4 |
| encontrado |   | 66,0 |   | 9,2 |   | 13,3 |
- 20 r) 1,3-bis[3,5,5-trimetil-2-oxo-pirrolidino]metil-urea.  
(Compuesto nº 18).
- Rendimiento: 45%. P.F.: 156-9°C.  
Análisis para  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$  (en %)
- |            |   |      |   |     |   |      |
|------------|---|------|---|-----|---|------|
| calculado  | C | 60,3 | H | 8,9 | N | 16,5 |
| encontrado |   | 60,3 |   | 8,9 |   | 16,5 |
- 25 s) 1,3-bis[alfa-(2-oxo-pirrolidino)-bencil]urea. (Compuesto nº 19).
- Rendimiento: 33%. P.F.: 19-7°C.  
Análisis para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  (en %)

1                    calculado      C 68,1      H 6,4      N 13,8  
                      encontrado      67,5      6,3      13,2

t) 1,3-bis[2-(2-oxo-pirrolidino)etil]-urea. (Compuesto nº 20).

5                    Rendimiento: 51%. P.F.: 50-2°C.

                     Análisis para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (en %)

                     calculado      C 55,3      H 7,8      N 19,8  
                      encontrado      55,1      8,0      19,2

10                   u) 1,3-bis[2-(2-oxo-pirrolidino)propil]-urea. (Compuesto nº 21).

                     Rendimiento: 43%. Espectro I.R. (película) en cm<sup>-1</sup>:  
                      3360, 2980, 2930, 2870, 1660, 1550.

v) 1,3-bis[2-(2-oxo-pirrolidino)butil]-urea. (Compuesto nº 22).

15                    Rendimiento: 55%.

                     Este compuesto se presenta en forma de un aceite no destilable.

                     Espectro de masa: m/e 338, 253, 183, 170, 140, 139, 126, 112, 98.

20                    Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub> + TMS):

Desplazamiento químico	Multiplicidad	Integración	Atribución
0,87 ppm	triplete	6H	(CH <sub>3</sub> en posición 4 de los dos radicales butilo)
1,50 ppm	multiplete	4H	(CH <sub>2</sub> en posición 3 de los dos radicales butilo)
1,7-2,7 ppm	multiplete	8H	(CH <sub>2</sub> en posición 3 y 4 de los dos ciclos pirrolidino)

30

16028

	<u>Desplazamiento químico</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>Integración</u>	<u>Atribución</u>
1	2,98-3,77 ppm	multiplete	8H	(CH <sub>2</sub> en posición 1 de los dos radicales butilo y en posición 5 de los dos ciclos pirrolidino)
5	4,0 ppm	multiplete	2H	(CH en posición 2 de los dos radicales butilo)
	5,5 ppm	ancho	2H	(dos NH)

10 Espectro I.R. (película) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 2960, 2930, 2870, 1660, 1560.

w) 1,3-bis[3-(2-oxo-pirrolidino)propil]-urea. (Compuesto n° 23).

Rendimiento: 41%. P.F.: 87-8°C.

15 Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  (en %)

calculado	C	58,0	H	8,4	N	18,1
encontrado		58,0		8,5		18,2

#### II.1.2. Acción del tiofosgeno.

20 a) 1,3-bis[5-p-clorofenil-2-oxo-piperidino]metil-2-tiourea. (Compuesto n° 24).

25 A una solución de 6,9 g (0,029 moles) de 1-amino-metil-5-p-clorofenil-2-piperidinona y 2,34 g (0,023 moles) de trietilamina en 50 ml de cloruro de metileno, mantenida a baja temperatura (-20°C), se añade lentamente, agitando fuertemente, una solución de 1,334 g (0,016 moles) de tiofosgeno en 10 ml de cloruro de metileno. Después de la adición, se deja que la mezcla reaccionante alcance la temperatura ambiente y después se enfría a -50°C con el fin de precipitar el clorhidrato de trietilamina. Se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El

1 sólido obtenido se recristaliza en metanol. Se recogen de este modo 4,1 g (0,0079 moles) de 1,3-bis[(5-p-clorofenil-2-oxo-piperidino)metil]-2-tiourea.

Rendimiento: 68%. P.F.: 212-3°C.

5. Análisis para  $C_{25}H_{28}Cl_2N_4O_2S$  (en %)

calculado C 57,8 H 5,4 N 10,8 Cl 13,7 S 6,2

encontrado 57,8 5,5 10,7 14,0 6,0

Del mismo modo se han preparado los compuestos siguientes:

10 b) 1,3-bis[(2-oxo-pirrolidino)metil]-2-tiourea. (Compuesto nº 25).

Rendimiento: 68%. P.F.: 183-4°C.

Análisis para  $C_{11}H_{18}N_4O_2S$  (en %)

calculado C 48,9 H 6,7 N 20,8 S 11,9

15 encontrado 48,8 6,8 20,8 11,7

c) 1,3-bis[(3-n-butil-2-oxo-pirrolidino)metil]-2-tiourea. (Compuesto nº 26).

Rendimiento: 7%. P.F.: 119-20°C. Espectro I.R. ( $CHCl_3$ )

en  $cm^{-1}$ : 2940, 2860, 1670, 1555, 1340, 1200, 1050.

20 Espectro de RMN ( $CDCl_3$  + TMS):

Desplazamiento químico	Multiplicidad	Integración	Atribución
0,8-2,0 ppm	multiplete	18H	(dos radicales butilo)
2,0-2,6 ppm	multiplete	6H	(CH en posición 3 y $CH_2$ en posición 4 de los dos ciclos pirrolidino)
3,58 ppm	multiplete	4H	( $CH_2$ en posición 5 de los dos ciclos pirrolidino)

30

16028

1	Desplazamiento químico	Multiplicidad	Integración	Atribución
	5,12-5,25 ppm	multiplete	4H	(CH <sub>2</sub> en alfa de los dos grupos NH)
5	8,76 ppm	ancho	2H	(dos NH)
	d) 1,3-bis[3-n-butyl-2-oxo-pirrolidino]metil-2-tiourea. (Compuesto n° 27).			
	Rendimiento: 1%. P.F.: 148-9°C.			
10	Los compuestos 26 y 27 son dos diastereoisómeros que han sido separados por cromatografía en columnas de sílice.			
	Espectro I.R. (KBr) en cm <sup>-1</sup> : 2940, 2860, 1670, 1555, 1340, 1215, 1040.			
	Espectro de RMN (CDCl <sub>3</sub> + TMS):			
15	Desplazamiento químico	Multiplicidad	Integración	Atribución
	0,7-1,8 ppm	multiplete	18H	(Dos radicales butil)
	1,8-2,5 ppm	multiplete	6H	(CH en posición 3 y CH <sub>2</sub> en posición 4 de los dos ciclos pirrolidino)
20	3,58 ppm	multiplete	4H	(CH <sub>2</sub> en posición 5 de los dos ciclos pirrolidino)
	5,05 ppm	doblete	4H	(CH <sub>2</sub> en alfa de los dos grupos NH)
25	8,08 ppm	multiplete ancho	2H	(dos NH)
	e) 1-[(hexahidro-2-oxo-1H-azepin-1-il)metil]-3-[(2-oxo-pirrolidino)metil]-2-tiourea. (Compuesto n° 28).			

A una solución de 3,8 ml (0,05 moles) de tiofosgeno y 10,1 g (0,1 moles) de trietilamina en 50 ml de cloruro de metileno, mantenida a -70°C, se añade lentamente

1 y agitando fuertemente, una solución de 6,27 g (0,055 moles) de 1-aminometil-2-pirrolidinona en 50 ml de cloruro de metileno. Después de la adición, se deja que la mezcla reaccionante alcance la temperatura ambiente y se

5 añaden lentamente 7,8 g (0,055 moles) de 1-aminometil-hexahidro-2H-azepin-2-ona. La agitación se continúa durante 15 minutos, y después se enfría la mezcla a -50°C con el fin de precipitar el clorhidrato de trietilamina. Se filtra y se evapora el filtrado a sequedad. El residuo

10 obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente: cloroformo). Se obtienen 5,9 g de 1-[(hexahidro-2-oxo-1H-azepin-1-il)metil]-3-[(2-oxo-pirrolidino)metil]-2-tiourea. Rendimiento: 39%. P.F.: 147-8°C.

Análisis para  $C_{13}H_{22}N_4O_2S$  (en %):

15	calculado	C 52,3	H 7,4	N 18,8	S 10,7
	encontrado	52,2	7,4	18,7	10,1

## II.2. Acción de 1,1'-(tio)carbonildiazoles sobre las N-(aminoalcohil)lactamas de fórmula II

### II.2.1. Acción del 1,1'-carbonildiimidazol

20 a) 1-[(octahidro-2-oxo-1H-azonin-1-il)metil]-3-[(2-oxo-pirrolidino)metil]-urea. (Compuesto nº 29).

A una solución de 5,7 g (0,05 moles) de 1-aminometil-2-pirrolidinona en 20 ml de cloruro de metileno enfriado a -70°C, se añade agitando fuertemente, una solución de 8,1 g (0,05 moles) de 1,1'-carbonildiimidazol en 20 ml de cloruro de metileno, y después 8,5 g (0,05 moles) de 1-aminometil-octahidro-2H-azonin-2-ona en 20 ml de cloruro de metileno. Después de la adición, el medio reaccionante se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de evaporación del disolvente a presión reducida, el

1 residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente: cloroformo). Se obtienen de este modo 5,7 g (0,0184 moles) de 1- $\left[ \left( \text{octahidro-2-oxo-1H-azonin-1-il} \right) \text{-metil} \right]$ -3- $\left[ \left( \text{2-oxo-pirrolidino} \right) \text{metil} \right]$ -urea.

5 Rendimiento: 36,7%. P.F.: 149-50°C.

Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  (en %)

calculado C 58,0 H 8,4 N 18,1

encontrado 57,6 8,1 18,3

Del mismo modo se han preparado los compuestos siguientes:

10

b) el compuesto n° 1 ya citado anteriormente. Rendimiento: 47%.

c) el compuesto n° 11 ya citado anteriormente. Rendimiento: 14%.

15

d) 1,3-bis $\left[ \left( \text{3-n-butil-2-oxo-pirrolidino} \right) \text{metil} \right]$ -urea. (Compuesto n° 30).

Rendimiento: 65%. P.F.: 186-7°C.

Análisis para  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$  (en %)

calculado C 62,3 H 9,4 N 15,3

20

encontrado 61,7 9,2 15,6

e) 1- $\left[ \left( \text{3-metil-1-oxo-2-azaespiro} \left[ \begin{smallmatrix} 4,5 \end{smallmatrix} \right] \text{dec-2-il} \right) \text{metil} \right]$ -3- $\left[ \left( \text{2-oxo-pirrolidino} \right) \text{-metil} \right]$ -urea. (Compuesto n° 31).

Rendimiento: 18%. Espectro I.R. ( $\text{CHCl}_3$ ) en  $\text{cm}^{-1}$ : 3380, 3000, 2970, 2930, 2860, 1670, 1555.

25

f) 1- $\left[ \left( \text{hexahidro-2-oxo-1H-azepin-1-il} \right) \text{metil} \right]$ -3- $\left[ \left( \text{2-oxo-pirrolidino} \right) \text{metil} \right]$ -urea. (Compuesto n° 32). Rendimiento: 34%. P.F.: 114-5°C.

Análisis para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  (en %)

calculado C 55,3 H 7,9 N 19,8

encontrado 55,3 7,9 19,5

30

1 - g) 1- $\left[ \text{(hexahidro-2-oxo-1(2H)-azocinil)metil} \right]$ -3- $\left[ \text{(2-oxo-pi-rrolidino)metil} \right]$ -urea (compuesto n<sup>o</sup> 33). Rendimiento: 18%. P.F.: 118-9°C.

Análisis para  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$  (en %)

5	calculado	C 56,7	H 8,2	N 18,9
	encontrado	56,5	8,1	18,3

h) el compuesto n<sup>o</sup> 22 ya citado anteriormente. Rendimiento: 75%.

### II.2.2. Acción del 1,1'-tiocarbonildiimidazol.

10 A una solución de 14,25 g (0,125 moles) de 1-amino-  
metil-2-pirrolidinona en 100 ml de cloruro de metileno  
anhidro, mantenida a baja temperatura (-40°C), se añade con  
agitación, una solución de 8,9 g (0,05 moles) de 1,1'-tio-  
carbonildiimidazol en 60 ml de cloruro de metileno. Después  
15 de la adición se deja que el medio reaccionante alcance la  
temperatura ambiente y se destila el disolvente a presión  
reducida. El residuo se recristalizó en metanol en presen-  
cia de carbón activo. Se recogen de este modo 7,1 g (0,0263  
moles) de 1,3-bis $\left[ \text{(2-oxo-pirrolidino)metil} \right]$ -2-tiourea, que  
20 es el compuesto n<sup>o</sup> 25 ya citado anteriormente. Rendimiento:  
52,6%.

### II.3. Acción de un halogenoformiato de alcoholo

25 A una solución de 3,42 g (0,03 moles) de 1-amino-  
metil-2-pirrolidinona y 4,6 ml (0,032 moles) de trietilami-  
na en 50 ml de tolueno anhidro, se añade lentamente tenien-  
do cuidado de que la temperatura no pase de 10°C, una solu-  
ción de 1,63 g (0,015 moles) de cloroformiato de etilo en  
30 ml de tolueno anhidro. Después de la adición, el medio  
reaccionante se agita durante 2 horas a 50°C, para comple-  
tar la reacción. Se enfría seguidamente a temperatura ordi-

1 -naria y se filtra el precipitado formado que contiene el  
producto deseado. Este precipitado se pone en suspensión en  
cloruro de metileno y se trata con amoníaco gaseoso. El clo  
ruro de amonio que se forma se filtra y el filtrado se eva  
5 -pora a sequedad a presión reducida. El residuo se recrista  
liza en alcohol isopropílico. Se obtienen 0,5 g (0,002 mo  
les) de 1,3-bis[(2-oxo-pirrolidino)metil]-urea, que es el  
compuesto nº 1 ya citado anteriormente. Rendimiento: 13,3%.

#### II.4. Acción de un nitruro.

10 A una solución de 16,15 g (0,1 moles) de cloruro  
del ácido 2-oxo-1-pirrolidinacético en 300 ml de benceno,  
se añade, agitando fuertemente, a temperatura ambiente,  
14,3 g (0,124 moles) de nitruro de trimetilsililo (prepara  
do según el método descrito por S.S. WASHBURN y col. J.Or  
ganometall. Chem. 33, (1971), p. 153). Seguidamente, el me  
15 -dio reaccionante se calienta a reflujo hasta que cesa el  
desprendimiento de nitrógeno. La solución se evapora a se  
quedad y el isocianato de (2-oxo-pirrolidino)metilo obteni  
do se utiliza tal cual (se verifica la presencia de un gru  
20 -po N=C=O por una banda a  $2.260\text{ cm}^{-1}$  en I.R.) El isocianato  
se disuelve en benceno, al cual se añaden algunos ml de  
agua. La mezcla se agita 1 hora a temperatura ambiente. Des  
pués de evaporación a presión reducida el residuo recrista  
liza en alcohol isopropílico. Se obtiene de este modo 1,0 g  
25 (0,0039 moles) de 1,3-bis[(2-oxo-pirrolidino)metil]-urea  
que es el compuesto nº 1 ya citado. Rendimiento: 8%.

#### II.5. Acción de 1,3-bis(hidroxiálcohol)-(2-tio)ureas.

##### II.5.1. Empleo de la 1,3-bis(hidroximetil)-urea.

A una solución de 2.550 g (30 moles) de 2-pirroli  
dinona y 22,5 (0,12 moles) de ácido p-toluensulfónico calen

1 -tado a 120°C, se añaden 900 g (7,5 moles) de 1,3-bis(hidro-  
ximetil)-urea. Después de disolución de ésta se calienta to-  
davía durante 5 minutos a 120°C. Se enfría entonces la mez-  
cla reaccionante ( $\leq 80^\circ\text{C}$ ) y se vierte con agitación en 5 li-  
5 tros de una mezcla de acetato de etilo e isopropanol (77:23).

Se filtra el sólido obtenido, se lava con 2 li-  
tros de la mezcla acetato de etilo/isopropanol antes citada  
y se seca a presión reducida. Se recogen 763 g de producto  
que se recristaliza en 3,5 litros de isopropanol. Se aísla  
10 de este modo 650 g (2,56 moles) de 1,3-bis[(2-oxo-pirrolidi-  
no)metil]-urea, que es el compuesto nº 1 ya citado. Rendi-  
miento: 34%.

Del mismo modo se han preparado:

15 - el compuesto nº 4 ya citado anteriormente. Rendimiento:  
16%

- la 1,3-bis[(3-metil-2-oxo-pirrolidino)metil]-urea. (Com-  
puesto nº 34).

Rendimiento: 49,6%. P.F.: 145-6°C.

20 Análisis para  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  (P.M. = 282) (en %)

calculado	C	55,3	H	7,8	N	19,8
encontrado		55,2		7,8		19,8

- la 1,3-bis[(5,5-dimetil-2-oxo-pirrolidino)metil]-urea.  
(Compuesto nº 35).

Rendimiento: 32,1%. P.F.: 180-1°C.

25 Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  (P.M. = 310) (en %)

calculado	C	58,1	H	8,4	N	18,0
encontrado		57,7		8,2		19,0

II.5.2. Empleo de la 1,3-bis(1-hidroxiétil)-urea.

A una solución de 34 g (0,4 moles) de 2-pirrolidi-  
30 nona y 0,3 g (0,0016 moles) de ácido p-toluensulfónico ca-  
16028

1 -lentado a 60°C, se añaden 14,8 g (0,1 moles) de 1,3-bis(1-  
-hidroxietil)-urea (preparada según el método de E. NINAGA  
WA y col., Nippon Kagaku Zasshi, 87, (1966), 1343; Chem  
Abstr. 67, (1967), 43407 p.) Se calienta la mezcla durante  
5 media hora. Se recristaliza el residuo en una mezcla de  
acetato de etilo-éter etílico. Se obtienen de este modo 4  
g (0,0142 moles) de 1,3-bis[1-(2-oxo-pirrolidino)etil]-  
-urea, que es el compuesto nº 11 ya citado. Rendimiento:  
14%.

10 II.5.3. Empleo de la 1,3-bis(hidroximetil)-2-tiourea.

A una solución de 34 g (0,4 moles) de 2-pirrolidi-  
nona y 0,3 g (0,0016 moles) de ácido p-toluensulfónico  
calentada a 120°C, se añaden 13,6 g (0,1 moles) de 1,3-bis  
15 (hidroximetil)-2-tiourea (preparada según el procedimiento  
de TAKEICHI NISHIKAWA. J. Soc. Org. Synthetic Chem. (Ja-  
pón), 11, (1953), 78; Chem. Abstr. 47 (1953), 7252). Se ca-  
lienta la mezcla durante una hora a esta temperatura, se  
enfria a 60°C y se vierte en 80 ml de metanol. Se filtra  
la suspensión obtenida en caliente y se separa del medio  
20 por cristalización la 1,3-bis[(2-oxo-pirrolidino)metil]-2-  
-tiourea, que es el compuesto nº 25 ya citado. Se obtienen  
5,3 g (0,0196 moles), o sea un rendimiento de 19,6%.

Del mismo modo se ha preparado la 1,3-bis[(hexa-  
hidro-2-oxo-1H-azepin-1-il)metil]-2-tiourea. (Compuesto nº  
25 36). Rendimiento: 18,5%. P.F.: 213-14°C.

Análisis para  $C_{15}H_{26}N_4O_2S$  (P.M. = 326) (en %)

calculado C 55,2 H 8,0 N 17,2 S 9,8

encontrado 55,5 8,1 17,1 9,5

30 II.6 Acción del formaldehído sobre la 2-pirrolidinona y la  
urea.

1 Se calienta progresivamente hasta 70°C una mezcla constituida por 17 g (0,2 moles) de 2-pirrolidinona, 6 g (0,1 moles) de urea y 21 g (0,2 moles) de formaldehido al 35%, en presencia de 0,5 g de ácido p-toluensulfónico en 120 ml de agua. La solución se enturbia y se observa un desprendimiento gaseoso. Se calienta seguidamente la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 horas, se enfría a continuación y se filtra. Se evapora a sequedad el filtrado y se procede a una purificación por cromatografía en columna de sílice utilizando como eluyente una mezcla de cloroformo con 5% de metanol. Se recogen de este modo 3,4 g (0,0134 moles) de 1,3-bis[2-oxo-pirrolidino]metil-urea que es el compuesto nº 1 ya citado. Rendimiento: 13,4%.

#### Resultados farmacológicos

15 Los productos preparados anteriormente se someten a ensayos farmacológicos, cuyos resultados se reproducen seguidamente.

##### 1. Acción sobre los procesos amnésicos

20 a. La acción sobre los procesos amnésicos se demuestra en primer lugar por la aptitud de los productos para mejorar un tipo de retención de memoria en la rata. El principio del ensayo de evitación activa puesto a punto en los laboratorios del Solicitante y utilizado a este efecto, puede ser descrito como sigue: se observa la reacción de contracción de la pata de la rata sometida a una presión creciente y cuantificada (véase M. GREINDL y S. PREAT, Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap. 223, (1976) (1), 168-171). La presión para la cual se produce la reacción se denomina umbral de reacción. Este último se expresa por la cifra leída sobre la escala graduada en cm del aparato utilizado (Analgesy-

1 -meter UGO BASILE-Milán) y corresponde por tanto a la presión mínima que, aplicada sobre la pata de los animales, provoca la contracción.

5 Ensayados 24 horas más tarde, los animales testigo no muestran retención aparente alguna de la prueba anterior: la evitación se produce para una intensidad de estimulación comparable a la de la víspera. A la inversa, los animales tratados con una sustancia que tiene un efecto positivo sobre los procesos amnésicos (como por ejemplo el piracetam) muestran un grado significativo de retención: el estímulo al que las ratas reaccionan por un reflejo de evitación es estadísticamente inferior al de los testigos. Se utiliza un mínimo de 20 ratas por ensayo (10 ratas tratadas y 10 ratas testigo) y se define como 10 dosis activa la dosis mínima que hace descender el estímulo por debajo de 11 graduaciones.

15 La administración por vía subcutánea de ciertos compuestos de fórmula I ha dado en estas condiciones los efectos indicados en la Tabla I que figura a continuación. 20 El examen de esta Tabla muestra que ellos manifiestan todos en este ensayo, una actividad superior a la del piracetam, cuya acción sobre los procesos amnésicos es bien conocida.

25

30

16028

1

TABLA I

<u>Compuesto nº</u>	<u>Dosis activa mg/kg</u>	<u>Dosis activa mM/kg</u>
1	0,0025	$10^{-5}$
5	3	$2 \cdot 10^{-4}$
4	0,0015	$5 \cdot 10^{-6}$
5	0,338	$10^{-3}$
6	1,83	$5 \cdot 10^{-3}$
7	1,006	$2 \cdot 10^{-3}$
10	8	$5 \cdot 10^{-3}$
11	0,0014	$5 \cdot 10^{-6}$
14	3,1	$10^{-2}$
15	15	$10^{-3}$
20	20	$5 \cdot 10^{-5}$
21	0,0031	$10^{-5}$
22	0,0067	$2 \cdot 10^{-5}$
25	0,268	$10^{-3}$
27	0,0038	$10^{-5}$
33	1,48	$5 \cdot 10^{-3}$
20	35	$2 \cdot 10^{-5}$
36	0,065	$2 \cdot 10^{-4}$
piracetam (compuesto de referen- cia)	3,5	$2,5 \cdot 10^{-3}$

25

b. La acción sobre los procesos amnésicos está demostrada igualmente por la reducción de los tiempos de fijación espinal, ensayo que ha sido descrito en la bibliografía (CHAMBERLAIN T.J. y col., J.Neuro-Physiol. 26, (1963, nº 4), 662-673); C.CIURGEA y F.MOURAVIEFF-LESUISSE, Arch. Int. Pharmacodyn. 191, (1971, nº 2), 279) como un modelo

30

16028

1 elemental de memoria y que está dotado de una reactividad  
farmacológica en buena correlación con la fisiopatología  
clínica. En la rata, después de lesión unilateral del ce-  
rebelo, hay asimetría postural de las patas posteriores.  
5 Esta asimetría puede persistir incluso después de corte  
espinal si el animal ha pasado un tiempo suficientemente  
largo en esta situación.

Este tiempo, llamado de fijación espinal, es en  
las condiciones experimentales aquí aplicadas, de 45 minu-  
10 tos.

Por el contrario, si el corte espinal es practi-  
cado antes del vencimiento de este intervalo, por ejemplo  
35 minutos después de la instalación de la asimetría, es-  
ta última desaparece.

15 Ninguno de los animales tratados por placebos  
conserva la asimetría en estas condiciones.

A la inversa, todo producto que permita a las ra-  
tas guardar la asimetría (realizando, por consiguiente, la  
fijación espinal) cuando el corte espinal se efectúa des-  
20 pués de 35 minutos, se considera como activo.

La administración por vía intraperitoneal de al-  
gunos de los compuestos de fórmula I ha dado los resulta-  
dos indicados en la Tabla II que figura a continuación.  
Los productos son ensayados todos a la dosis de 0,32 mM.  
25 Las dosis mínimas activas no han sido buscadas, salvo para  
el compuesto nº 1 y el piracetam. Para estos dos compues-  
tos, es la dosis mínima que está indicada en la Tabla. Es-  
tos resultados muestran por una parte que el compuesto nº  
1 es más activo que el piracetam, y por otra parte que, ya  
30 a la dosis de 0,32 mM/kg, los otros compuestos presentan

1 - todos una actividad del mismo orden de magnitud que el piracetam, considerado superior.

TABLA II

Compuesto nº	Dosis activa		Número de animales
	mg/kg	mm/kg	
1	25,0	0,1	7/11
4	99,0	0,32	4/6
7	160,9	0,32	4/6
8	90,4	0,32	4/7
20	90,2	0,32	3/7
22	108,2	0,32	5/7
23	99,2	0,32	3/6
24	166,2	0,32	3/7
34	90,2	0,32	3/6
piracetam	45,0	0,32	5/9

2. Protección respecto a las agresiones de tipo hipóxico

La protección respecto a las agresiones de tipo hipóxico se demuestra por una disminución de la letalidad inducida por un curarizante de corta duración de acción, el cloruro de oxidipentonio. A las dosis utilizadas, este curarizante lleva consigo una depresión respiratoria que provoca a su vez un síndrome hipoxi-hipercápnico.

Un producto capaz de proteger el cerebro durante este breve período de hipoxia asegura la supervivencia. Los productos son administrados a grupos de 10 ratones una hora antes de la inyección del curarizante; paralelamente un grupo testigo de 10 ratones recibe suero fisiológico antes del curarizante. Este ensayo ha sido puesto a punto,

1 — igualmente, en los laboratorios del Solicitante (véase S. LEVIS y col. Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap. 93, (1953, nº 1), 46-54).

5 La administración por vía intraperitoneal de ciertos compuestos de fórmula I ha dado los resultados descritos en la Tabla III.

TABLA III

Compuesto nº	Dosis mg/kg (mM/kg)	Proporción de supervivientes	
		<u>animales tratados</u>	<u>animales testigo</u>
10	2,5 (0,01)	10/30	5/30
	8 (0,032)	14/20	3/20
	25 (0,1)	12/20	3/20
15	28 (0,1)	6/10	1/10
	11 9 (0,032)	7/10	1/10
	14 31 (0,1)	5/10	0/10
20	18 34 (0,1)	2/10	1/10
	107 (0,32)	6/10	1/10
	26 38 (0,1)	7/10	1/10
25	28 30 (0,1)	2/10	2/10
	94 (0,32)	7/10	2/10
	32 28 (0,1)	3/10	0/10
30	89 (0,32)	6/10	0/10
	piracetam 45 (0,32)	1/10	0/10
	(referencia) 142 (1,0)	4/10	2/10
	454 (3,2)	8/10	1/10

1 Los compuestos ensayados presentan por tanto, a dosis igual o inferior, una actividad muy superior a la del piracetam.

Toxicidad

5 Los compuestos ensayados son notablemente poco tóxicos. A título de ejemplo, la toxicidad en administración intraperitoneal para algunos compuestos de la invención se da en la Tabla IV.

TABLA IV

10	<u>Compuesto nº</u>	<u>Dosis mM/kg - Ratón *</u>	<u>mg/kg</u>
	1	> 6	> 1530
	2	> 3	> 846
	3	> 3	> 846
	4	3	930
	5	3	1004
	6	> 3	1099,5
15	7	> 3	> 1509
	8	> 3	> 746
	9	1	406
	10	> 3	> 930
	11	> 3	> 846
	12	> 3	1215
20	13	> 3	1387,5
	14	> 3	930
	15	> 3	1459,5
	16	> 3	1510,2
	17	3	1255,8
	18	2	676,8
	19	> 3	> 1219
25	20	> 3	> 846
	21	> 3	> 930
	22	> 3	> 1014
	23	> 3	931,2
	24	> 3	> 1039
	25	> 3	> 804
	26	> 2	> 765,2

30

16028

1	<u>Compuesto n.º</u>	<u>Dosis mM/kg - Ratón</u>	<u>mg/kg</u>
	28	3	894
	29	2	620
	30	> 3	> 1009,5
	31	2	672,8
5	32	> 3	> 846
	33	> 3	> 888
	34	> 6	> 1692
	35	> 3	> 930

10 \*Dosis que ocasiona la muerte de un animal de ocho por lo menos, al realizar el ensayo de IRWIN (S. IRWIN, Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry, Colby Junior College, New London, 1959).

Por otra parte, en la rata, en administración intravenosa o per os, los compuestos ensayados son igualmente poco tóxicos, por ejemplo:

15 TABLA V

<u>Compuesto n.º</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>DL50-mM/kg</u>	<u>mg/kg</u>
		<u>rat</u>	
1	i.v. (x)	22	5600
20	per os	39	10000
piracetam	i.v.	56	8000
	per os	70	10000

(x) vía intravenosa

25 Los compuestos de la presente invención poseen, por tanto, potencialidades sobre el plano de la actividad sobre el sistema nervioso central y en especial en la esfera neuro-psiquiátrica. Igualmente son interesantes como antiagregantes de plaquetas.

Las composiciones de la invención utilizables

1 para la administración oral pueden ser sólidas o líquidas,  
por ejemplo en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones, jarabes, etc. Igualmente,  
5 las composiciones utilizables para la administración por  
vía parenteral son las formas farmacéuticas conocidas para  
este género de administración, por ejemplo soluciones, sus-  
pensiones o emulsiones acuosas u oleosas.

10 Para la administración por vía rectal, las composiciones de la invención se presentan generalmente en forma de supositorios.

15 Las formas farmacéuticas tales como soluciones inyectables, suspensiones inyectables, comprimidos, gotas, supositorios, se preparan según los métodos corrientemente utilizados por los farmacéuticos. Se mezclan los compuestos de la invención con un vehículo sólido o líquido, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, y, eventualmente, con un agente dispersante, un agente desintegrante, un lubricante, un agente estabilizador, etc. Se pueden añadir, llegando el caso, conservadores, agentes edulcorantes, agentes colorantes, etc.

20 Igualmente, los vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos utilizados en estas composiciones, son bien conocidos por los expertos en la materia. Excipientes farmacéuticos sólidos para la preparación de comprimidos o cápsulas,  
25 son, por ejemplo, almidón, talco, carbonato de calcio, lactosa, sacarosa, estearato de magnesio, etc.

30 El tanto por ciento de producto activo en las composiciones farmacéuticas puede variar dentro de límites muy amplios según las condiciones de empleo, en particular según la frecuencia de administración.

1                    La posología humana tiene un orden de magnitud de 3 x 50 mg/día pero puede variar eventualmente de 10 mg a 4 g por día.

Ejemplo de composición galénica

5                    Se da a continuación un ejemplo no limitativo de una fórmula para un comprimido:

	Compuesto nº 1	400 mg
	almidón	61 mg
	Polivinilpirrolidona	8 mg
10	talco	26 mg
	Estearato de magnesio	5 mg.

15

20

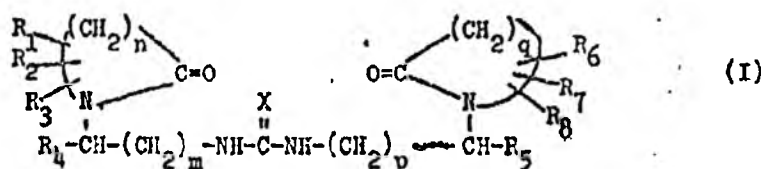
25

16028

REIVINDICACIONES

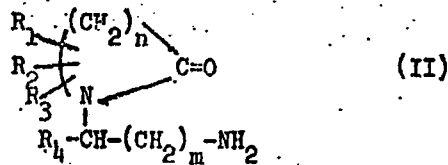
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento de preparación de (2-tio)ureas disustituidas en las posiciones 1 y 3 que responden a la fórmula general (I)



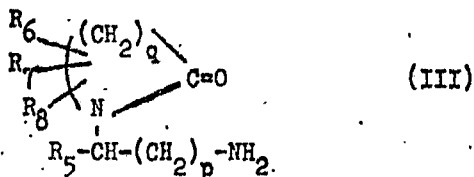
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  representan, independientemente unos de otros, un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, un radical alquino que forma con el átomo de carbono al que está unido un núcleo cicloalcanico de  $C_5-C_6$ , un grupo arilo o un grupo arilo sustituido,  $R_4$  y  $R_5$  representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo de 1 ó 2 átomos de carbono o un radical fenilo,  $n$  y  $q$  son, independientemente uno de otro, un número entero de 3 a 7,  $m$  y  $p$  son, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2 y  $X$  representa un átomo de oxígeno o de azufre, caracterizado porque se hace reaccionar una  $N$ -(aminoalcohol)-lactama de fórmula (II)

1



5

y una N-(aminoalcohol)lactama de fórmula (III)



10

con un compuesto (tio)carbonílico de fórmula (IV)



15

teniendo n, m, p, q, R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> y X en estas fórmulas, los significados dados anteriormente, siendo cada uno de Y y Z un átomo de halógeno o un grupo imidazolilo, o bien siendo Y un átomo de halógeno y Z un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

20

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IV) es fosgeno (X=O, Y=Z=Cl) o tiofosgeno (X=S, Y=Z=Cl).

25

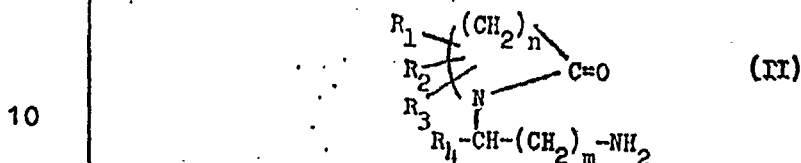
3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IV) es 1,1'-carbonildiimidazol (X=O, Y=Z=imidazolilo) o 1,1'-ticarbonildiimidazol (X=S, Y=Z=imidazolilo).

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula (IV) es un

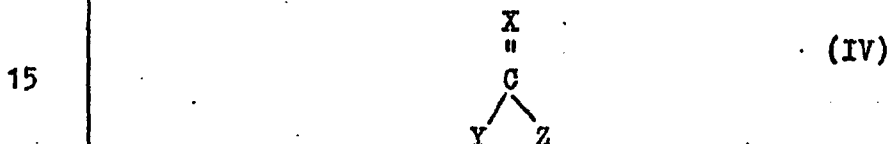
30

1 haloformiato de alcoholo (X=O, Y= halógeno, Z=alcoxi), de  
preferencia cloroformiato de etilo.

5 5ª.- Un procedimiento de preparación de (2-tio)-  
ureas disustituidas en las posiciones 1 y 3, simétricas,  
según la reivindicación 1ª, en las que  $R_1=R_6$ ,  $R_2=R_7$ ,  $R_3=R_8$ ,  
6  $R_4=R_5$ ,  $n=q$  y  $m=p$ , caracterizado porque se hacen reaccionar  
dos moles de una N-(aminoalcohol)lactama de fórmula (II)



con un mol de un compuesto (tio)carbonílico de fórmula (IV)



20 teniendo en estas fórmulas  $n$ ,  $m$ ,  $R_1$  a  $R_4$  y  $X$  los significa-  
dos dados en la reivindicación 1ª, siendo cada uno de  $Y$  y  $Z$   
un átomo de halógeno o un grupo imidazolilo, o bien siendo  
25  $Y$  un átomo de halógeno y  $Z$  un radical alcoxi de 1 a 4 áto-  
mos de carbono.

6ª.- Un procedimiento de preparación de ureas di-  
sustituidas en las posiciones 1 y 3, simétricas, que respon-  
den a la fórmula general (I) dada en la reivindicación 1ª,  
25 en la que  $X$ =oxígeno,  $R_1=R_6$ ,  $R_2=R_7$ ,  $R_3=R_8$ ,  $R_4=R_5$ ,  $n=q$  y  $m=p$ ,  
caracterizado porque se hace reaccionar un cloruro de ácido  
lactama-N-alcanoico de fórmula (V)



1 -y X el significado dado en la reivindicación 1ª.

8ª.- Un procedimiento de preparación de ureas disustituidas en las posiciones 1 y 3, simétricas, que responden a la fórmula general (I) dada en la reivindicación 1ª, en la que X=oxígeno,  $R_4=R_5=H$ ,  $m=p=cero$ ,  $n=q$ ,  $R_1=R_6$ ,  $R_2=R_7$  y  $R_3=R_8$ , caracterizado porque se hacen reaccionar conjuntamente dos moles de urea, dos moles de formaldehído y dos moles de una lactama de fórmula (VII)



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , y  $n$  tienen los significados dados anteriormente.

15 9ª.- Procedimiento de preparación de (2-tio)ureas disustituidas en las posiciones 1 y 3.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 04.MAR.1978

P.A.

Oscar de Elizaburu  
Por Poder.

25

16028

F C M