

|       |  |       |
|-------|--|-------|
| 10 ES | 11 NUMERO<br><b>479580</b>                 | 10 AI |
|       | 22 FECHA DE PRESENTACION<br><b>11-4-79</b> |       |



ESPAÑA

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

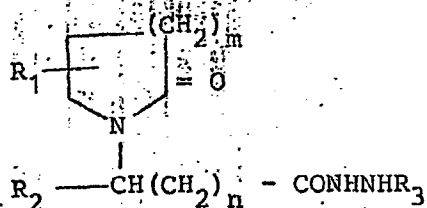
**PATENTE DE INVENCION**

|  |  |  |         |
|--|--|--|---------|
| 20 PRIORIDADES:<br>21 NUMERO   |  | 22 FECHA   | 23 PAIS |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD   | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br><b>C07D 207/28 // A61K</b> | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA<br><b>31/40</b> |         |
| 64 TITULO DE LA INVENCION<br><b>*PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL (2-OXO-PIRROLIDINA-1)- Y DEL (2-OXO-PIPERIDINA-1)-ACIDO CARBOXILICOS (ACIDO ORGANICO)*.</b> |  |  |         |
| 71 SOLICITANTE (S)<br><b>La Compañia suiza:<br/>ICS Consulting &amp; Service Company AG</b>  |  |  |         |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE<br><b>Dammstrasse 29<br/>8702 ZOLLIKON-ZURICH (Suiza)</b>  |  |  |         |
| 72 INVENTOR (ES)<br><b>1.- Fritz-Walter LANGE } alemanes.<br/>2.- Jens MULLER</b>  |  |  |         |
| 73 TITULAR (ES)  |  |  |         |
| 74 REPRESENTANTE<br><b>D. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO.</b>  |  | <b>S/Ref.: 29.962<br/>N/Ref.: 35.278/PP/AV.</b>      |         |

- El invento se refiere a nuevas hidracidas de ácido orgánico (2-oxo-pirrolidina-1), hidracida del ácido orgánico (2-oxo-piperidina-1), ester de ácido orgánico (2-oxo-pirrolidina-1), y ester de ácido orgánico (2-oxo-piperidina-1),
5. asimismo a sus sales compatibles desde el punto de vista farmacéutico. Los nuevos compuestos tienen una excelente eficacia farmacológica, presentando, además un nivel muy bajo de toxicidad. Pueden emplearse, por ejemplo, como psicofármacos, contra amnesia retrógrada y anterógrada, contra isquemias de
10. diversas etiologías, poseyendo, asimismo, efecto nootrópico.

- En épocas recientes se ha estado utilizando la sustancia (2-oxo-pirrolidina-1) acetamida, con el nombre genérico de Piracetam, como medicamento contra mareos, en el tratamiento de las involuciones seniles (A.J. Stegink, Arzneimittelforschung (Investigación de medicamentos) 22, 1972
15. núm. 6, páginas 975-977), y como medio nootrópico, para influenciar favorablemente sobre la capacidad de asimilación y de aprendizaje (W. Strehl, A. Brosswitz, Therapiewoche (La semana terapéutica), 36, 1972, página 2975).

20. Frente al Piracetam, los compuestos según el invento, no sólo ofrecen una clara superioridad en lo que respecta al aumento de la capacidad de asimilación y aprendizaje, sino que, además presentan unos efectos estimuladores de las funciones cerebrales. El invento se refiere sobre todo, a las hidracidas de la fórmula general (I):
- 25.





los dos sustituyentes del metilo en las posiciones 5- y 5\*- hacen que este compuesto se presente como mezcla de diastereómeros, compuestos por un racemato y un mesoformo. Para representación de los isómeros puros, se separan, de preferencia, los productos previos que se presentan en forma de racematos, que son tratados posteriormente por separado. Para ello, puede separarse, por ejemplo, a la manera clásica la 5-metil-pirrolidinona-(2)-1-hidracida del ácido acético en su forma d- y en su forma l-, al paso que los otros componentes de la reacción, a saber: el 5-metilo-5-oxo-pirrolidina-1-metilester de ácido acético, se saponifican primero, y el ácido entonces obtenido, se separa, por el procedimiento clásico, en los isómeros. Entonces, los ácidos ópticos-isómeros pueden transformarse en esteres uniformes ópticamente. A continuación, por ejemplo, puede transformarse la d-hidracida con el ester, según el ejemplo 3, en N\*N'-Bis-(d-5-metil-pirrolidinona(2)-1-ácido acético)-hidracida.

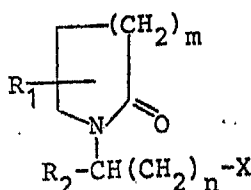
Los productos finales de la fórmula I, que se presentan como mezclas de isómeros, pueden separarse en sus diferentes isómeros por métodos ya conocidos, por ejemplo por destilación fraccionada, por cristalización y/o cromatografía. A modo de ejemplo digamos que, los racematos obtenidos, pueden descomponerse en sus formas ópticamente activas d- y l-, mediante recristalización a base de disolventes ópticamente activos, o bien mediante tratamiento de la mezcla de racematos con un ácido ópticamente activo, de preferencia, en presencia de un disolvente apropiado. Como ejemplos de ácidos ópticamente activos, podemos citar las formas d- y l- del ácido tartárico, las formas ópticamente activas del ácido málico, el ácido mandélico y otros ácidos ópticamente

activos.

Los compuestos de la fórmula (I), pueden obtenerse, mediante un procedimiento en si ya conocido, de la siguiente forma:

5. 1) Mediante transformación de derivados del ácido orgánico (2-oxo-pirrolidina-1) y (2-oxo-piperidina-1), en su caso -- previamente sustituidos, de la fórmula:

10.

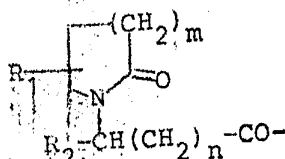


- en la que X representa un grupo carboxílico (carbóxilo) activado, reactivo,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $m$  y  $n$  tienen el valor y significado anteriormente enunciado, con un derivado de la hidracina, de la fórmula:
- 15.



en la que  $R_3$  representa hidrógeno o el Grupo:

20.



- Un grupo carbóxilo reactivo X, puede ser, por ejemplo, el grupo  $\text{-COY}$ , en el que Y es un halógeno o el grupo  $\text{-OR}$ , siendo R la representación de un residuo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo.
- 25.

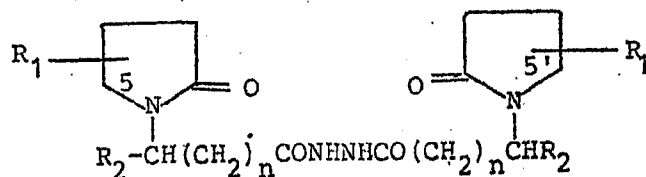
- Si los nuevos compuestos sólo presentan un ciclo heterocíclico, pueden, en este caso, obtenerse de preferencia mediante transformación química de esteres de la fórmula general:
- 30.



de disolventes, o no empleándolos en absoluto, y utilizando, en cambio, el correspondiente excedente de ester.

Se prefieren, por su actividad farmacológica, a las Bis-pirrolidonas de la fórmula:

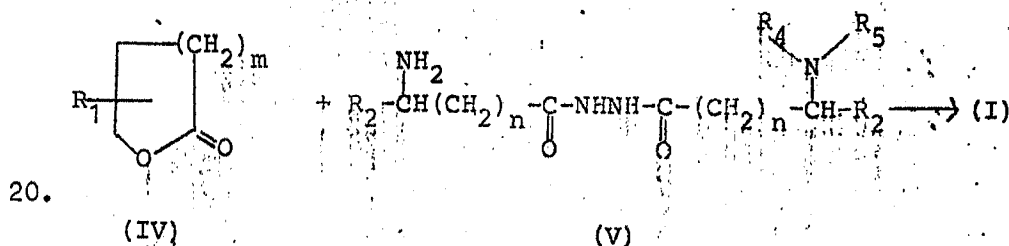
5.



10. en las que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $m$  y  $n$  tienen el valor indicado antes. Es de gran interés el compuesto de la fórmula (I), en el que  $R_1$  en posición 5- y 5'- representa el metilo, mientras que  $R_2$  representa hidrógeno, y  $n$  es igual a cero.

2) Mediante transformación, por reacción de lactonas, susti

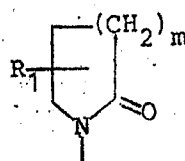
15. tuidas si fuera preciso, de la fórmula (IV), con monoamino- o diamino- hidracidas de ácidos alcanos de la fórmula (V):



20.

en cuyas fórmulas  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $n$  y  $m$  tienen el valor expresado anteriormente, y  $R_4$  ó  $R_5$  representan hidrógeno, o conjunta-

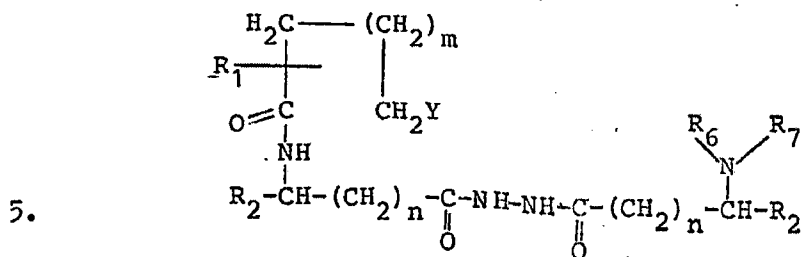
25. mente con el átomo de nitrógeno, como  $-\text{NR}_4\text{R}_5$ , representan el radical, o residuo:



30.

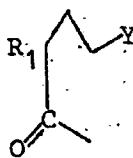






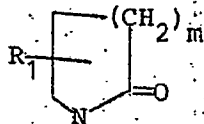
(VIII)

- en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , tienen el significado y valor anteriormente enunciado, Y representa un átomo de halógeno, de preferencia cloro o bromo,  $\text{R}_6$ , representa un 4-radical de halógeno-butilo de la fórmula:



$\text{R}_7$  representa hidrógeno, o bien  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  juntamente con el átomo de nitrógeno, como grupo  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ , suponen el radical:

20.



25. cierran el anillo (ciclo) hasta conseguir un oxo-pirrolidina o oxo-piridina, eventualmente sustituidas. El cierre del anillo (Ciclo), puede realizarse a temperaturas que oscilan entre 0-150°C, de preferencia entre 20-100°C, en presencia de una base inorgánica u orgánica, como por ejemplo: hidroxidos de alcalis o hidróxidos alcalinotérreos, o bien carbonatos, o también mediante piridina.

30. El cierre del anillo (ciclo) puede realizarse también, por medio de una separación hidrolítica, según el pro

- cedimiento de transferencia de fases, con un carboxilato en un medio acuoso, en presencia de un catalizador de transferencia de fases y de una base inorgánica. Bajo el concepto carboxilato se entiende una sal de un ácido carbónico orgánico, pudiéndose emplear, en primera línea, como tales sales, las sales de metales, p. ej. sales de metales alcalinos o metales alcalino-terreos, también se pueden emplear sales de amonio de aquellos ácidos, en especial de ácidos carbonícos alifáticos, también de ácidos carbónicos aromáticos, como por ejemplo las sales de los ácidos alcoxycarbónicos de bajo peso molecular, p. ej.: del ácido acético y propiónico, como también del ácido benzoico. De preferencia se utilizan metales alcalinos como sodio o potasio, también el óxido de calcio con 1-3 átomos de carbono, con inclusión de los correspondientes formatos y acetatos, en primer lugar formatos o acetatos de sodio o de potasio.

- Como catalizador de transferencia de fases, se emplean, por ejemplo, sales de amonio, en especial sales cuaternarias de amonio y fosfonio, a saber: sales de tetraalquilo de amonio, o sales de fosfonio, en especial de los correspondientes haluros como el tetra-*n*-cloruro de butilamnio o tetra-*n*-butil-amnio-bromuro, o bien el cloruro de tetraalquilo de fosfonio o el bromuro de tetraalquilo de fosfonio, o bien el cloruro de etilo-trioctilo de fosfonio o el bromuro de alquilo-trioctilo de fosfonio o bien el alilo-bajo-alquilo o el tri-bajo-sales de alquilo-amnio, en especial de los correspondientes haluros, como por ejemplo del cloruro de bencilo-tri-etilo-de amonio.

- De forma análoga, puedan emplearse las correspondientes sales de arsonio y sulfonio (véase E.V. Dehmlow, --

Angewandete Chemie "Química Aplicada" 89, tomo 8, páginas - 521-533).

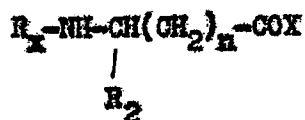
Para neutralización de ácido correspondiente a la reacción del carboxilato, que se origina como producto in-  
5. termedio durante la hidrólisis, y para aceleración de esta misma hidrólisis, se adiciona a los reactivos una base.

Se emplean corrientemente bases inorgánicas, como las correspondientes bases metálicas, por ejemplo bases de metales alcalinos o bases de metales alcalino-térreos, en -  
10. especial los correspondientes hidróxidos, bicarbonatos, o de preferencia carbonatos, como pueden ser por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, o bicarbonato de sodio o de potasio, o de preferencia carbonato de sodio o de potasio.

De forma análoga pueden emplearse también, los hi-  
15. dróxidos, los carbonatos y bicarbonatos de calcio o de magnesio, pudiéndose elegir preferentemente el  $\text{CaCO}_3$  como carbonato difícilmente soluble.

La reacción se realiza, por lo general, en un sistema de doble fase, o de dos fases, compuesto por una fase  
20. acuosa y una fase orgánica, la cual se compone del producto orgánico inicial de la reacción.

Los compuestos iniciales de la fórmula VIII, pueden obtenerse por ejemplo, siguiendo el siguiente esquema de reacción, haciendo que 2 Mol de un ácido aminoácido protegido, de la fórmula:  
25.



en la que  $\text{R}_x$  representa un grupo amino-protégido, transformado con ayuda de una hidracina en una hidracida del Bis-  
30.



- La disociación de un residuo o radical acilo, empleado como grupo protector de amino  $R_X$ , se produce en forma en sí ya conocida, por ejemplo, mediante solvólisis, en primer línea por medio de alcoholólisis, también mediante hidrólisis. La disociación por alcoholólisis de un residuo acilo  $R_X$ , puede realizarse, por ejemplo, en presencia de un medio fuertemente básico, y una temperatura ligeramente elevada, a saber entre 50 y 120°C. Para ello se emplea, especialmente, un alcohol de bajo peso molecular, por ejemplo un —
5. n-butanol o etanol, y como base fuerte un metal alcalino, — por ejemplo un alcanolato de sodio o de potasio de bajo peso molecular, por ejemplo un -n-butolato o un -etilato, pudiendo emplearse también un hidróxido de metal alcalino, como hidróxido de sodio o de potasio.
10. Los grupos amino-protégidos  $R_X$ , como ejemplo los grupos de alcoxi-carbonilos de bajo peso molecular, como — carbonilo de butil-oxilo terciario, pueden disociarse, de una forma muy delicada, acidolíticamente, por ejemplo por tratamiento con ácido trifluoroacético.
15. Otro grupo amino-protégido que se puede disociar de forma particularmente favorable, es un grupo de etoxi-carbonilo, que en la posición  $\beta$ , lleva un grupo sililo — con tres radicales carbónicos sustituidos, como por ejemplos el trifenil-sililo, el dimetil-butyl-sililo, y sobre todo,
20. el grupo de los tri-metil-sililos. Este grupo  $\beta$  (tri-alquilo-sililo de bajo peso molecular)-etoxi-carbonilo, forma con el grupo amino a proteger, el correspondiente grupo —  $\beta$ -tri-alquilo-sililo bajo -etoxi-carbonil-amina el cual, — bajo condiciones suaves, y bajo la influencia de iones de —
25. fluoruros, puede disociarse fácilmente.
- 30.



reaccione en cantidad molar sencilla, con una hidracina de la fórmula  $NH_2NHR_3$ , siendo  $R_3$  el valor indicado anteriormente, o bien haciendo que reaccione en cantidad molar doble con hidracina.

5. Según las condiciones del proceso y los productos iniciales empleados pueden llegar a obtenerse los productos finales de los procesos arriba descritos 1 hasta 5, bien en forma libre o bien en forma de sus sales, forma también, -- protegida y descrita en este invento.

10. Los siguientes ejemplos 1 a 7, explicarán la variante del proceso nº 1.

#### EJEMPLO 1

#### 5-metilo-5-oxo-pirrolidina-1-ester metilacético

En una suspensión de 43 g (1.2.Mol) de amida de sodio disuelta en 1200 ml de tolueno (seco), se hace gotear a 30-40°C, bajo atmósfera de nitrógeno, 99 g (1 mol) de 5-metilo-2-oxo-pirrolidina. A continuación se distribuye el amoniaco con ayuda de una corriente de nitrógeno, y posteriormente se gotean, a 60-50°C, una solución de 114 g (1.2. Mol) de ester metílico del ácido cloracético, o bien 184 g (1.2.Mol) de ester metílico del ácido bromacético, disueltos en 150 ml de tolueno, efectuándose el goteo a lo largo de 3 horas, y de forma regular. Una vez que se ha continuado con el calentamiento otras tres horas, tras realizar la adición antes indicada, se succionan las sales, también algo de resina en frío, se efectúa un lavado subsiguiente con algo de tolueno, se destila el medio disolvente de los filtrados reunidos, y se eliminan los residuos de la destilación al alto vacío.

30. Kp 0,05 : 114 - 5°C.

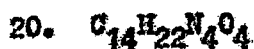
Se han sintetizado los siguientes esteres, según el proceso del ejemplo 1:

- 1) 2-Oxo-pirrolidina-1-(2-ester metílico del ácido propiónico);
5. 2) 5-Metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(3-ester metílico del ácido propiónico) (112°C/0,2 mm);
- 3) 5-Metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(2- ester metílico del ácido propiónico) (111°C/0,22 mm);
- 4) 3-Metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(3- ester metílico del ácido propiónico);
10. 5) 3-Metilo-2-oxo-pirrolidina-1-ester metílico del ácido acético (ester metilacético);
- 6) 4-Metilo-2-oxo-pirrolidina-1-ester metilacético;
- 7) 3,5-dimetilo-2-oxo-pirrolidina-1-ester metilacético;
15. 8) 4,4-dimetilo-2-oxo-pirrolidina-1-ester metilacético;
- 9) 3,4-dimetilo-2-oxo-pirrolidina-1-ester metilacético;
- 10) 5-etilo-2-oxo-pirrolidina-1-ester metilacético;
- 11) 5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(4-ester metílico del ácido butílico);
20. 12) 5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(2-ester metílico del ácido butílico);
- 13) 2-oxo-piperidina-1-ester metílico del ácido acético (ester metilacético);
- 14) 6-metilo-2-oxo-piperidina-1-ester metilacético;
25. 15) 2-oxo-piperidina-1-(3-ester etílico del ácido propiónico);
- 16) 2-oxo-piperidina-1-(4-ester metílico del ácido butílico);
- 17) 2-oxo-piperidina-1-(2-ester metílico del ácido butílico);
- 18) 6-metilo-2-oxo-piperidina-1-(4-ester metílico del ácido butílico).
- 30.

EJEMPLO 25-Metilo-pirrolidinona-(2)-1-hidracida del ácido acético.

- En una solución de 60 g (1.2 Mol) de hidrato de hidracina, al 100 por ciento, en 200 ml de isopropanol, se hacen gotear, a 50°C 171 g (1 Mol) de 5-metilo-pirrolidinona-(2)-1-ester metilacético. A continuación se calienta la mezcla durante 4 horas más, en el reflujo. Posteriormente se destila el disolvente al vacío, para eliminar al mismo tiempo, el agua y el excedente de hidrato de hidracina. Para completar la deshidratación, se añaden, nuevamente 200 ml de alcohol butílico secundario, destilándose de nuevo el producto al vacío. El residuo de la destilación, se re-cristaliza finalmente con 200 ml de alcohol butílico secundario.

Punto de fusión: 98-99°C.

EJEMPLO 3N,N'-Dis-(5-metilo-pirrolidinona-(2)-1-ácido acético)-hidracida.

Peso molecular: 310.3

- Una mezcla de 171 g de 5-metilo-pirrolidinona-(2)-1-hidracida del ácido acético y de 171 g de 5-metilo-pirrolidinona-(2)-1-ester metilacético, se calienta durante 24 horas, bajo batido continuo, hasta alcanzar los 130-140°C. Se deja enfriar entonces la mezcla reactiva, se añaden 400 ml de isopropanol, se calienta de nuevo durante 30 minutos hasta el punto de ebullición, y se deja enfriar bajo batido constante. El producto de la reacción es succionado, se lava después en el dispositivo de filtración en vacío (embudo Büchner) con isopropanol y se seca a 50°C.

Punto de fusión: 18,20; C: 54,17 - 54,11; N: 18,05 - 18,16.

EJEMPLO 4

N-(pirrolidinona-(2)-1-ácido acético-N'-(5-metilo-pirrolidinona-(2)-1-hidracida del ácido acético.

5.  $C_{13}H_{20}N_4O_4$

Peso molecular: 296.3

Una mezcla de 171 g de 5-metilo-pirrolidinona-(2)-1-hidracida del ácido acético y de 157 g de pirrolidinona-(2)-1-éster metilacético, se calienta durante 24 horas, bajo batido continuo, hasta alcanzar los 130-140°C.

10. Se deja enfriar después la mezcla reactiva, se adicionan 400 ml de isopropanol, se vuelven a calentar durante 30 minutos hasta la ebullición, y finalmente se deja enfriar bajándolo constantemente. El producto de la reacción es sugacionado, aspirado, lavado con isopropanol en el dispositivo de filtración al vacío, y finalmente es secado a una temperatura de 50°C.

Punto de fusión: 159-160°C.

C: 52.69 - 52.87%

N: 18.91 - 18.73%.

20. EJEMPLO 5

Pirrolidinona-(2)-1-(3-hidracida del ácido propiónico).

$C_7H_{13}N_3O_2$

Peso molecular: 171.2

- En una solución de 60 g (1.2 Mol) de hidrato de hidracina, al 100 por ciento, diluidos en 200 ml de isopropanol, se introducen por goteo, a una temperatura de 50°C, 185 g (1 Mol) de pirrolidinona-(2)-1-(3-éster etílico del ácido propiónico). A continuación la mezcla es calentada en el reflujo, durante 4 horas más, finalmente se destila el disolvente al vacío para eliminar, al mismo tiempo, el agua y el excedente de hidrato de hidracina. Para completar la
- 25.
- 30.

- deshidratación, se añaden otros 200 ml de isopropanol y se vuelve a destilar el producto al vacío. El residuo de la destilación, es diluido por fin en 70 ml de isopropanol caliente, y la solución, así obtenida se enfría bajo batido continuo, cristalizándose los productos en forma de cristales incoloros. Es aspirado, lavado con isopropanol y secado.

Punto de fusión: 106-107°C.

EJEMPLO 6

10. N,N'-Bis-(pirrolidinona-(2)-1-(3-ácido propiónico)-hidrácida.



Peso molecular: 310.3

- Se calienta, bajo batido constante, y durante 24 horas hasta alcanzar una temperatura de 130-140°C, una mezcla de pirrolidinona-(2)-1-(3-hidrácida del ácido propiónico) y de pirrolidinona-(2)-1-(3-éster metílico del ácido propiónico). Se deja enfriar la mezcla, se adicionan 400 ml de isopropanol calentándose el todo, durante 30 minutos, hasta alcanzar el punto de ebullición, y finalmente se deja enfriar, batiéndolo constantemente. El producto de la reacción es succionado, es aspirado, se lava con isopropanol bajo dispositivo de filtración al vacío y se seca a una temperatura de 50°C.

Punto de fusión: 228°C (Bajo descomposición)

25. C: 54.17 - 54.03

N: 18.05 - 17.98

Las siguientes monohidrácidas, respectivamente - hidrácidas se sintetizaron según los ejemplos 2-5:

\*\*\*/\*\*

30.

\*\*\*/\*\*

Monohidracidas

- 1) 2-oxo-pirrolidina-1-(2-hidracida del ácido propiónico);
- 2) 5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(3-hidracida del ácido propiónico);
5. 3) 5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(2-hidracida del ácido propiónico);
- 4) 3-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(3-hidracida del ácido propiónico);
- 5) 3-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-hidracida del ácido acético;
10. 6) 4-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-hidracida del ácido acético;
- 7) 3,5-dimetilo-2-oxo-pirrolidina-1-hidracida del ácido acético;
- 8) 4,4-dimetilo-2-oxo-pirrolidina-1-hidracida del ácido acético;
15. 9) 3,4-dimetilo-2-oxo-pirrolidina-1-hidracida del ácido acético;
- 10) 5-etilo-2-oxo-pirrolidina-1-hidracida del ácido acético;
- 11) 5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(4-hidracida del ácido butílico);
20. 12) 5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(2-hidracida del ácido butílico);
- 13) 2-oxo-piperidina-1-hidracida del ácido acético;
- 14) 6-metilo-2-oxo-piperidina-1-hidracida del ácido acético;
- 15) 2-oxo-piperidina-1-(3-hidracida del ácido propiónico);
25. 16) 2-oxo-piperidina-1-(4-hidracida del ácido butílico);
- 17) 2-oxo-piperidina-1-(2-hidracida del ácido butílico).

N,N'-Bi-hidracidas

- 18) N,N'-Bis-[2-oxo-pirrolidina-1-(2-ácido propiónico)]-hidracida;
30. 19) N,N'-Bis-[5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(4-ácido butílico)]-hidracida;

- co]-hidracida;
- 20) N,N'-Bis-[5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(2-ácido propi-  
nico)]-hidracida;
- 21) N,N'-Bis-[5-etilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético]-hi-  
dracida;
5. 22) N,N'-Bis-[2-oxo-piperidina-1-ácido acético]-hidracida;
- 23) N,N'-Bis-[6-metilo-2-oxo-piperidina-1-(4-ácido butíli-  
co)]-hidracida;
- 24) N,N'-[2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético]-N'-[2-oxo-pirro-  
lidina-1-ácido acético]-hidracida;
10. 25) N-[2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético]-N'-[2-oxo-piperi-  
dina-ácido acético]-hidracida;
- 26) N-[5-etilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético]-N'-[5-me-  
tilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético]-hidracida;
15. 27) N-[2-oxo-piperidina-1-ácido acético]-N'-[6-metilo-2-  
oxo-piperidina-1-ácido acético]-hidracida;
- 28) N-[3-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético]-N'-[6-me-  
tilo-2-oxo-piperidina-1-ácido acético]-hidracida.

Los ejemplos siguientes nos muestran la obtención  
20. del compuesto: N,N'-Bis-(5-metilo-pirrolidinona-(2)-1-áci-  
do acético)-hidracida.

EJEMPLO 7 (Variante del proceso 1).

En una solución de 15,7 g de 5-metilo-2-oxo-pi-  
rrolidina-1-ácido acético en 200 ml de cloroformo, se ha-  
25. cen gotear, bajo enfriamiento por hielo, una solución de -  
18 g de 1.1-carbonilo-dimidiazol en 100 ml de cloroformo.

A continuación, se sigue batiendo durante 5 ho-  
ras a temperatura ambiente, añadiendo luego 17,2 g de 5-me-  
tilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético-hidracida. La mez-  
30. cila se continúa batiendo durante toda una noche, se ca-

lenta brevemente en el reflujo, se destila el disolvente al vacío, se suprime el residuo de la destilación con 100 ml de isopropanol caliente, y por fin se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Se obtiene así, un producto cristalizado incoloro, con un punto de fusión de 180-181°C.

EJEMPLO 8 (Variante del proceso 2).

Una solución de 100 g de 5-metilo-2-oxo-tetrahidrofurano y de 228,3 g de N-(5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético)-hidracida disueltos en 500 ml de trietilenglicol-dimetil-éter, se calienta bajo atmósfera de nitrógeno hasta unos 190-200°C, durante 12 horas.

A continuación se destila al vacío el disolvente lo más posible, se extrae el residuo de la destilación con 500 ml de hexano, y se cristaliza el residuo aún existente de la destilación y extracción con 250 ml de isopropanol caliente, empleando carbón activo.

Se obtiene el producto indicado en el epígrafe, con un punto de fusión de 175-180°C. Al efectuar una nueva recristalización se consigue un producto con punto de fusión de 179-181°C.

EJEMPLO 9. (Variante del proceso 3).

En una mezcla compuesta por 209 g de N,N'-Bis-[N-(1-carbo-oxilo-butilo-(3))-ácido aminocético]-hidracida-dihidrocloreuro y compuesta por 1000 ml de cloroformo, se van gotando 125 g de cloruro de tionilo a lo largo de 30 minutos. A partir de este momento y hasta que termine el proceso de formación de gases se sigue calentando el reflujo. A continuación se destila el disolvente al vacío, y el residuo de la destilación se hace llegar a una solución

- compuesta por 220 g de trietilenammina disuelta en 1000 ml de cloroformo. La solución debe estar fría como el hielo. La mezcla se continuará batiendo durante toda una noche, a temperatura ambiente, posteriormente se destilará el disolvente a temperatura ambiente en vacío, y el residuo se recristalizará con isopropanol hasta alcanzar el punto de fusión de 180-181°C.

- El material inicial necesario para la reacción: N,N'-Bis-[N-(1-carbo-oxilo-butilo-(3))-ácido aminoacético]-hidracida-dihidrocloruro, puede obtenerse mediante condensación de ácido levulínico con N,N'-Bis-(ácido aminoacético)-hidracida, y subsiguientemente hidrogenación del enlace doble con catalizador Pd/C.

EJEMPLO 10 (Variante del proceso 4).

15. 118 g de N,N'-Bis-(ácido aminoacético)-hidracida, junto con 1500 ml de cloroformo y 194 g de piridina, bajo temperatura de hielo, se diluyen en una solución de 371 g de bromo-butírol-cloruro disuelto en 1000 ml de cloroformo. En este momento la mezcla se batirá durante 12 horas.
20. Durante adición de 200 ml de agua, el hidrocioruro de piridina se transforma en la fase acuosa, y a continuación se destila el disolvente de la fase de cloroformo. El residuo se absorbe en 2000 ml de acetona, se añaden 250 g de potasa y la mezcla se calienta durante 48 horas en el reflujo.
25. A continuación se procederá al filtraje de las sales, la acetona se destilará al vacío, y el residuo obtenido se recristalizará varias veces con isopropanol. El producto obtenido, tiene un punto de fusión de 179-181°C.

30.

Continua en Ejemplo 11

\*\*\*/\*\*

EJEMPLO 11 (Variante del proceso 5).

- En una suspensión compuesta por 80 g de amida de sodio disueltos en 2000 ml de tolueno, se hace gotear una solución compuesta por 198 g de 5-metilo-pirrolidona en —
5. 600 ml de tolueno, bajo atmósfera reductora de nitrógeno. A continuación se hace pasar a través de la mezcla nitrógeno a 40-50°C, hasta que el amoníaco haya sido eliminado. — Por medio de un dispositivo dosificador, y a una temperatura de 50-60°C, se introduce en la mezcla, a dosis iguales
10. y sucesivas, 203 g de N.N'-Bis-(ácido cloroacético)-hidracida, y posteriormente se deja la reacción, a la misma temperatura durante 7 horas más, bajo batido constante. Ahora se procederá a destilar en el vacío, todos los disolventes, el residuo de la destilación se tratará con 2000 ml de 12g
15. propanol, en caliente, se aspirará el cloruro de sodio, la solución se concentrará, y tras inyección del concentrado, se dejará reposar ésta, durante algunos días, en el frigorífico. El producto irá cristalizando poco a poco, se aspirará y luego se volverá a recristalizar con isopropanol, —
20. secándose luego el producto a 50°C. El producto final, obtenido, tiene un punto de fusión de 179-180°C.

- El presente invento comprende además, una serie de preparados farmacéuticos, que aparte de unos excipientes inertes, apropiados farmacéuticamente y no tóxicos, in-
25. cluyen entre sus componentes los productos según el invento; también abarca el invento el proceso para su obtención.

- Igualmente protege el presente invento los preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que, los preparados en forma de sus diversas posibilidades de presentación, como pueden ser: pastillas, gra-
- 30.

geas, cápsulas, píldoras, se presenta al público, conteniendo cada una de estas presentaciones una parte o un múltiplo de una dosis. Las unidades de dosificación pueden incluir - 1, 2, 3 ó incluso 4 dosis básicas del compuesto, o bien  $1/2$ , 5.  $1/3$  ó  $1/4$  del mismo. Una dosis básica contiene las sustancias activas que se suelen administrar en una aplicación, y que usualmente corresponden a una dosis diaria completa, o bien a la mitad de dicha dosis, a un tercio o incluso hasta un cuarto de dicha dosis diaria.

10. Bajo el concepto de excipientes, o sustancias portadoras no tóxicas, inertes farmacéuticamente hablando, y apropiadas a la aplicación a que están destinadas, se entienden diluentes sólidos, semi-sólidos o líquidos, sustancias de relleno y excipientes de cualquier clase.

15. Como preparados farmacéuticos preferentes, se consideran las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, soluciones, suspensiones y emulsiones, y también polvos medicinales.

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden incluir en su composición el producto activo según el invento, además de los excipientes y sustancias portadoras usuales, como son: sustancias de carga, disolventes, excipientes, sustancias humectadoras, retardadores de disolución, aceleradores de la absorción, humectantes, medios de adsorción, medios deslizadoros o mezclas de estas sustancias.

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden ir provistas de los recubrimientos y envolturas usuales, que incluyen, en su caso, los medios opalizadores.

30. Res.

La sustancia activa, según el invento, unida a uno o varios de los medios portantes o excipientes arriba señalados, puede presentarse también en forma micro-encapsulada.

5. Los compuestos terapéuticamente activos, en los preparados farmacéuticos arriba mencionados, deben ir en una concentración del 0,1 hasta el 99,5, de preferencia entre el 0,5 hasta el 95% del peso total de la mezcla.

10. Los preparados farmacéuticos, anteriormente citados, además de la sustancia activa según el invento, pueden incluir otras sustancias farmacéuticas activas.

15. La fabricación de los preparados farmacéuticos citados, se realiza en la forma usual, siguiendo los métodos ya conocidos, por ejemplo: mediante mezcla de la(s) sustancia(s) activa(s) con los elementos portadores o excipientes.

20. El presente invento incluye además la utilización del producto activo, según el invento, como de los preparados farmacéuticos que lo incluyen, tanto en la medicina humana, como en veterinaria, para prevención, mejora y/o curación de enfermedades que pueden presentarse en el funcionamiento cerebral. Como tipos y ejemplos de estas enfermedades citemos: alteraciones crónicas del funcionamiento cerebral, p. ej. esclerosis cerebral, pérdida de la memoria y trastornos del riago sanguíneo como consecuencia del alcoholismo, o bien como consecuencia de traumatismos.

25. Generalizando, se puede decir, que el producto activo, según el invento, ha mostrado su eficacia, aplicándose cantidades totales entre 1,2 hasta aproximadamente 2,4 g cada 24 horas, en su caso, en forma de varias tomas, consiguiéndose así los resultados pretendidos. Una toma indivi-
- 30.

- dual contiene el preparado activo, según el invento, en cantidades que oscilan entre 100-500 mg, en especial entre 200 y 400 mg. Sin embargo, pudiera presentarse la necesidad de variar esta dosificación usual, dependiendo del peso corporal del sujeto paciente, o bien en razón del grado y clase de la enfermedad que padece dicho sujeto.

N O T A

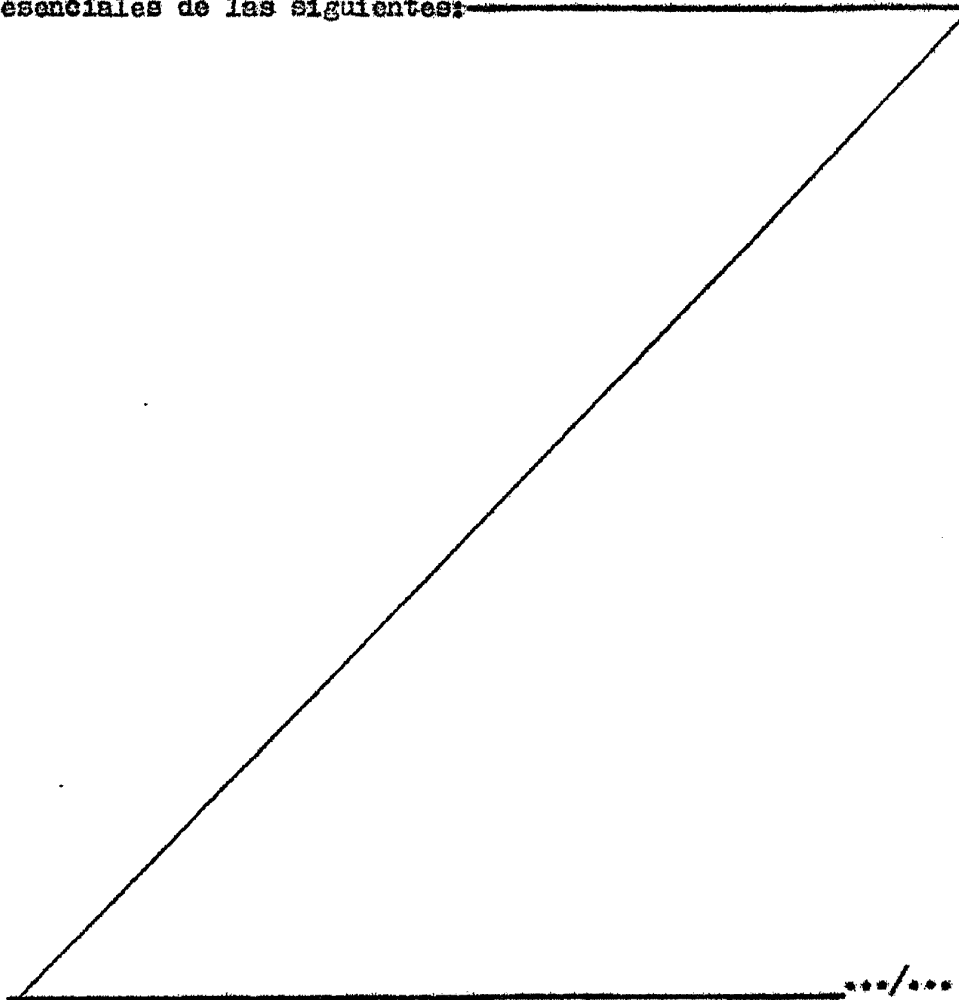
- La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL (2-OXO-PIRROLIDINA-1)- Y DEL (2-OXO-PIPERIDINA-1)-ACIDO CARBOXILICO (ACIDO ORGANICO)", según las características esenciales de las siguientes:

15.

20.

25.

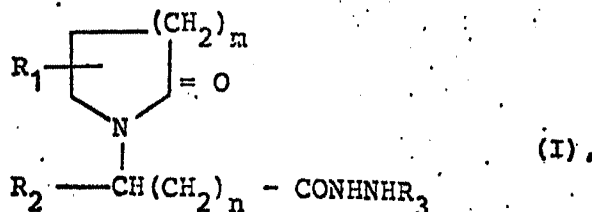
30.



REIVINDICACIONES

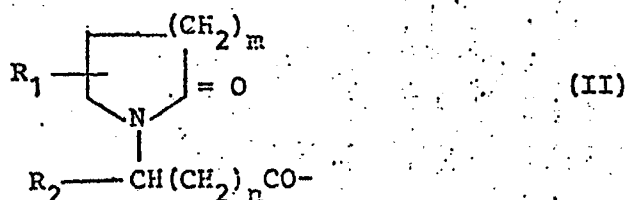
19.- Procedimiento de obtención de derivados del (2-Oxo-pirrolidina-1)- y del (2-Oxo-piperidina-1)-ácido carboxílico (ácido orgánico), de la fórmula general (I):

5.



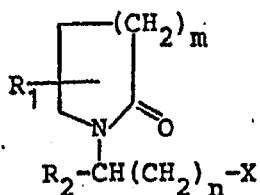
10. en la que  $R_1$  y  $R_2$ , independientes uno de otro representan - hidrógeno o bien un  $C_1$ - $C_4$ -alquilo,  $n$  representa cero o un número entero comprendido entre 1 hasta 4,  $m$  representa la cifra 1 ó 2, y  $R_3$  representa hidrógeno o un residuo o radical de la fórmula (II):

15.



20. en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $n$  y  $m$  tienen el significado indicado anteriormente, mediante transformación de los derivados, en su caso también sustituidos del (2-Oxo-pirrolidina-1)- y (2-Oxo-piperidina-1)-ácido carboxílico de la fórmula:

25.



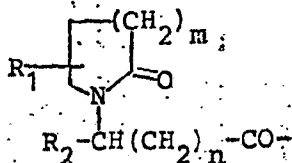
30.

- en la que X es un grupo carboxilo activado, y reactivo,  $R_1$  y  $R_2$ , independientes entre si, representan hidrógeno o un  $C_1-C_4$ -alquilo, n es igual a cero o representa un número entero comprendido entre 1 y 4, y m representa la cifra 1 ó la cifra 2, estando sustituido por un derivado de hidracina de la fórmula:



en la que  $R_3$  representa hidrógeno o el grupo:

10.



- y que, en su caso, o bien durante la transformación, o bien después de ella, y en forma y por método en sí ya conocidos, se separan en sus diversas formas diastereomeras.

2a.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL (2-OXO-PIRROLIDINA-1)- Y DEL (2-OXO-PIPERIDINA-1)-ACIDO CARBOXILICO (ACIDO ORGANICO)".

20. Según queda sustancialmente descrito en la presen-

.../...

te memoria que consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 11 ABR. 1979

ICS Consulting & Service Company AG.

P.P.

5.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
P. P.

Firmado: M.<sup>a</sup> Dolores Jaquero