



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A1
	484218	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

Concedido al Registro de acuerdo con los artículos 1.º y 2.º de la Ley de Patentes de Invención y con el contenido de la Memoria adjunta.

③① PRIORIDADES:	③② FECHA	③③ PAIS
③① NUMERO		

NOTA .- Se solicita como divisional de la Pat. Invención nº 479.580

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 403/06 // A61K 31/40	

⑤④ TITULO DE LA INVENCION

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

⑦① SOLICITANTE (S)

La Compañía Suiza:
IOS Consulting & Service Company AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Demmstrasse 29
8702 ZOLLIKON-ZURICH (Suiza).

⑦② INVENTOR (ES)

1.- Fritz-Walter LANGE }
2.- Jens MULLER } ambos alemanes.

⑦③ TITULAR (ES)

⑦④ REPRESENTANTE

D. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO. REF.: O.G. 35.865/PP/AV.

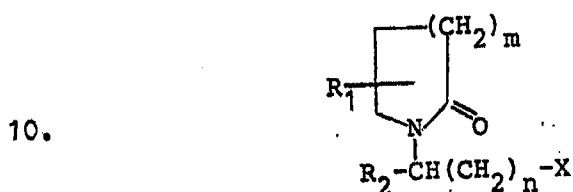
- los dos sustituyentes del metilo en las posiciones 5- y 5'- hacen que este compuesto se presente como mezcla de diastereómeros, compuestos por un racemato y un mesoformo. Para representación de los isómeros puros, se separan, de preferencia, los productos previos que se presentan en forma de racematos, 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:

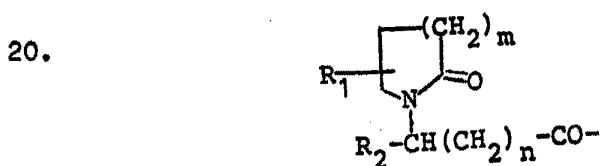
5. 1) Mediante transformación de derivados del ácido orgánico (2-oxo-pirrolidina-1) y (2-oxo-piperidina-1), en su caso -- previamente sustituidos, de la fórmula:



- en la que X representa un grupo carboxílico (carbóxico) 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:



en la que R_3 representa hidrógeno o el Grupo:



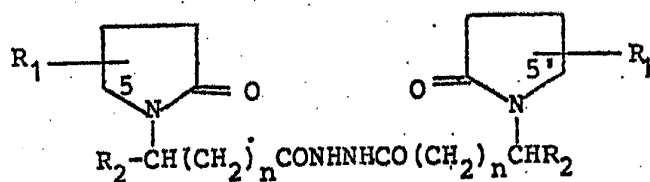
- Un grupo carbóxico reactivo X, puede ser, por ejemplo, el grupo $-COY$, en el que Y es un halógeno o el grupo $-OR$, siendo R la representación de un residuo de C_1-C_4 -alquilo.

- 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.

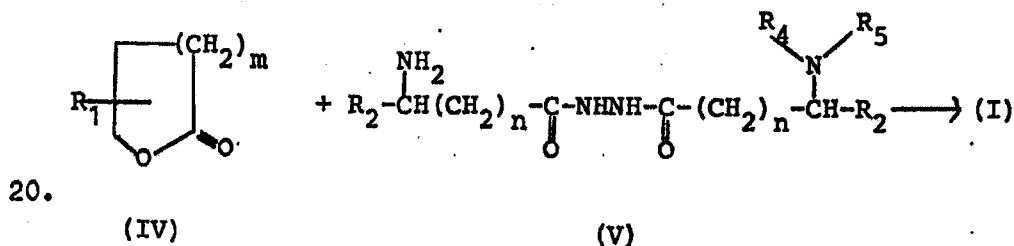
Se prefieren, por su actividad farmacológica, a las Bis-pirrolidonas de la fórmula:

5.



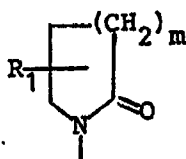
10. en las que R_1 , R_2 , m y n tienen el valor indicado antes. Es de gran interés el compuesto de la fórmula (I), en el que R_1 en posición 5- y 5'- representa el metilo, mientras que R_2 representa hidrógeno, y n es igual a cero.

2) Mediante transformación, por reacción de lactonas, sustituidas si fuera preciso, de la fórmula (IV), con monoamino- o diamino- hidracidas de ácidos alcanos de la fórmula (V):



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-

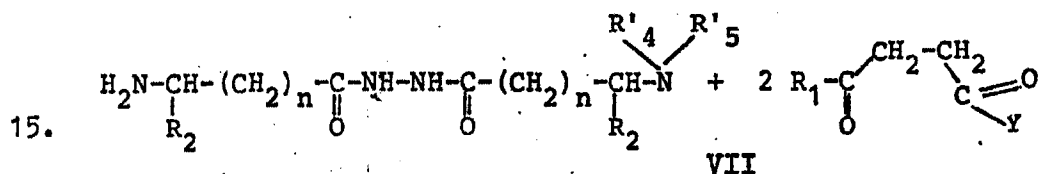
25. mente con el átomo de nitrógeno, como $-NR_4R_5$, representan el radical, o residuo:



30.

cierre del anillo del ester se produce, por ejemplo, como consecuencia de calentamiento hasta una temperatura de 100 a 200°C, mientras que contrariamente, el cierre del anillo de los haluros de ácidos, por ejemplo de un cloruro de ácido, se produce ya a temperatura ambiente (con adición de una base). Como bases pueden emplearse tanto bases orgánicas como inorgánicas, como por ejemplo tri-etileno-amina; siendo un ejemplo de sales inorgánicas los hidróxidos alcalinos o hidróxidos alcalinotérreos.

10. Los compuestos iniciales pueden obtenerse para este proceso, por ejemplo, haciendo que, hidracidas de monoamino- o diamino-ácido alcano, de la fórmula general (VII):

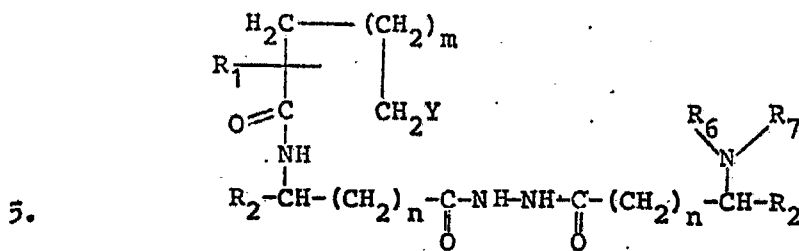


reaccionen con una o dos mol de derivados del ácido levulínico, en cuya reacción la base de Schiff, obtenida como producto de condensación, de preferencia en forma de un C₁-C₄ alquil-ester o un haluro de ácido, por ejemplo el cloruro de ácido, se somete posteriormente al proceso de reducción. Como ejemplo del proceso citamos una hidrogenación catalítica del enlace doble con ayuda de paladio/carbono activo.

4) Según otro procedimiento, pueden obtenerse compuestos de la fórmula (I), haciendo que, los compuestos de la fórmula (VIII)

30.

(Continua en Formula VIII) /



(VIII)

en la que R_1 y R_2 , tienen el significado y valor anteriormente enunciado, Y representa un átomo de halógeno, de preferencia cloro o bromo, R_6 , representa un 4-radical de halógeno-butilo de la fórmula:



R_7 representa hidrógeno, o bien R_6 y R_7 juntamente con el átomo de nitrógeno, como grupo $-\text{NR}_6\text{R}_7$, suponen el radical:



25. cierren el anillo (ciclo) hasta conseguir un oxo-pirrolidina o oxo-piperidina, 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-térreos, también se pueden emplear sales de amonio de aquellos ácidos, en especial de ácidos carbónicos alifáticos, también de ácidos carbónicos aromáticos, como por ejemplo las sales de los ácidos alcanocarbónicos 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 alcanatos de calcio con 1-3 átomos de carbono, con inclusión de los correspondientes formiatos y acetatos, en primer lugar formiatos o acetato 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 tetra-alquilo de amonio, o sales de fosfonio, en especial de los correspondientes haluros como el tetra-n-cloruro de butil-amonio o tetra-n-butil-amonio-bromuro, o bien el cloruro de tetra-alquilo de fosfonio o el bromuro de tetra-alquilo 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-amonio, en especial de los correspondientes haluros, como por ejemplo del cloruro de bencilo-tri-etilo-de amonio.

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

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

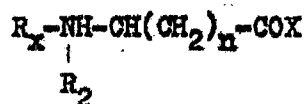
5. Para neutralización de ácido correspondiente a la reacción del carboxilato, que se origina como producto intermedio durante la hidrólisis, y para aceleración de esta misma hidrólisis, se adiciona a los reactivos una base.

10. Se emplean corrientemente bases inorgánicas, como las correspondientes bases metálicas, por ejemplo bases de metales alcalinos o bases de metales alcalino-térreos, en 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.

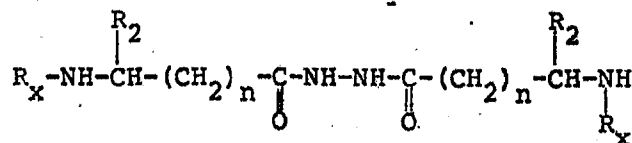
15. De forma análoga pueden emplearse también, los hidróxidos, los carbonatos y bicarbonatos de calcio o de magnesio, pudiéndose elegir preferentemente el CaCO_3 como carbonato difícilmente soluble.

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

25. 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:

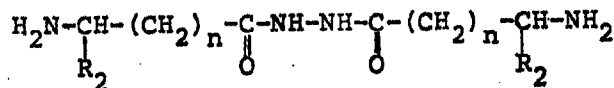


30. en la que R_x representa un grupo amino-protégido, transformado con ayuda de una hidracina en una hidracida del Bis-amino-alcano-ácido de la fórmula:



5.

que se ha transformado mediante disociación solvolítica en un compuesto de la fórmula (IX):

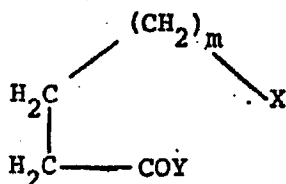


10.

(IX)

que se hace reaccionar con un derivado del ácido hidrácido halogenado de la fórmula:

15.



en la que X representa el halógeno e Y tiene el valor y significado antes indicados.

20.

Un grupo de amina protegida es, en primera línea, un grupo de un acilo, como acilo de un ácido carboxílico -- alifático, aromático o aralifático, en especial alcanilo de bajo peso molecular, por ejemplo acetilo o propionilo, o -- bien un aroilo, por ejemplo benzoilo, o bien un acilo del --

25.

ácido fórmico, o bien un semiderivado del ácido carbónico, por ejemplo un ester como puede ser formilo o carbonilo de alcoxi de bajo peso molecular; como por ejemplo etoxicarbonilo o bien butil-oxicarbonilo terciario, o bien un alcoxi-carbonilo de arilo de bajo peso molecular, por ejemplo: ben

30.

cilo-oxi-carbonilo.

- 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 primera 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-butilato o un -etilato, pudiendo emplearse también un hidróxido de metal alcalino, como hidróxido de sodio o de potasio.
 10. Los grupos amino-protegidos 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-protegido 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 ejemplo: 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, -
 25. bajo condiciones suaves, y bajo la influencia de iones de - fluoruros, puede disociarse fácilmente.
 - 30.

reacciones 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 -
5. 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 -
10. 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 recrystaliza finalmente con 200 ml de alcohol butílico secundario.
15. Punto de fusión: 98-99°C

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

Peso molecular: 310.3

20. 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
25. 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.
30. Punto de fusión: 181°C

O 54,17 - 54,11

N 18,05 - 18,16

EJEMPLO 4

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

$C_{13}H_{20}N_4O_4$

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. 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 batiéndolo constantemente. El producto de la reacción es succionado, aspirado, lavado con isopropanol en el dispositivo de filtración al vacío, y finalmente es secado a una temperatura de 50°C.

15. Punto de fusión: 159-160°C

O 52.69 - 52.87%

N 18.01 - 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 -

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.
15. 8) 4,4-dimetilo-2-oxo-pirrolidina-1-hidracida del ácido acético.
- 9) 3,4-dimetilo-2-oxo-pirrolidina-1-hidracida del ácido acético.
- 10) 5-etilo-2-oxo-pirrolidina-1-hidracida del ácido acético.
20. 11) 5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(4-hidracida del ácido butílico).
- 12) 5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(2-hidracida del ácido butílico).
- 13) 2-oxo-piperidina-1-hidracida del ácido acético.
25. 14) 6-metilo-2-oxo-piperidina-1-hidracida del ácido acético.
- 15) 2-oxo-piperidina-1-(3-hidracida del ácido propiónico).
- 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- $\left[\begin{array}{l} 2\text{-oxo-pirrolidina-1-(2-ácido propiónico)} \\ \text{7-hidracida.} \end{array} \right]$
5. 19) N,N'-Bis- $\left[\begin{array}{l} 5\text{-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(4-ácido butíli-} \\ \text{co)} \\ \text{7-hidracida.} \end{array} \right]$
- 20) N,N'-Bis- $\left[\begin{array}{l} 5\text{-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-(2-ácido propió-} \\ \text{nico)} \\ \text{7-hidracida.} \end{array} \right]$
- 21) N,N'-Bis- $\left[\begin{array}{l} 5\text{-etilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético} \\ \text{7-hi} \\ \text{dracida.} \end{array} \right]$
10. 22) N,N'-Bis- $\left[\begin{array}{l} 2\text{-oxo-piperidina-1-ácido acético} \\ \text{7-hidracida.} \end{array} \right]$
- 23) N,N'-Bis- $\left[\begin{array}{l} 6\text{-metilo-2-oxo-piperidina-1-(4-ácido butílico)} \\ \text{7-} \\ \text{-hidracida.} \end{array} \right]$
- 24) N- $\left[\begin{array}{l} 2\text{-oxo-pirrolidina-1-ácido acético} \\ \text{7-N'-} \\ \left[\begin{array}{l} 2\text{-oxo-pirroli} \\ \text{dina-1-ácido acético} \\ \text{7-hidracida.} \end{array} \right] \end{array} \right]$
15. 25) N- $\left[\begin{array}{l} 2\text{-oxo-pirrolidina-1-ácido acético} \\ \text{7-N'-} \\ \left[\begin{array}{l} 2\text{-oxo-piperi-} \\ \text{dina-ácido acético} \\ \text{7-hidracida.} \end{array} \right] \end{array} \right]$
- 26) N- $\left[\begin{array}{l} 5\text{-etilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético} \\ \text{7-N'-} \\ \left[\begin{array}{l} 5\text{-me} \\ \text{tilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético} \\ \text{7-hidracida.} \end{array} \right] \end{array} \right]$
- 27) N- $\left[\begin{array}{l} 2\text{-oxo-piperidina-1-ácido acético} \\ \text{7-N'-} \\ \left[\begin{array}{l} 6\text{-metilo-2-} \\ \text{-oxo-piperidina-1-ácido acético} \\ \text{7-hidracida.} \end{array} \right] \end{array} \right]$
20. 28) N- $\left[\begin{array}{l} 3\text{-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético} \\ \text{7-N'-} \\ \left[\begin{array}{l} 6\text{-me} \\ \text{tilo-2-oxo-piperidina-1-ácido acético} \\ \text{7-hidracida.} \end{array} \right] \end{array} \right]$

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

25.

EJEMPLO 7 (Variante del proceso 1).

En una solución de 15,7 g de 5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético en 200 ml de cloroformo, se hacen gotear, bajo enfriamiento por hielo, una solución de 18 g de

30. 1.1-carbonilo-dimidiazol en 100 ml de cloroformo.

A continuación, se sigue batiendo durante 5 horas a temperatura ambiente, añadiendo luego 17,2 g de 5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético-hidracida. La mezcla se continúa batiendo durante toda una noche, se calienta 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.

10. EJEMPLO 8 (Variante del proceso 2).

Una solución de 100 g de 5-metilo-2-oxo-tetrahydrofurano y de 228,3 g de N-(5-metilo-2-oxo-pirrolidina-1-ácido acético)-hidracida disueltos en 500 ml de trietilenglicol-dimetil-eter, 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 carbono 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.

25. EJEMPLO 9 (Variante del proceso 3).

En una mezcla compuesta por 209 g de N,N'-Bis-N-(1-carbo-oxilo-butilo-(3))-ácido aminoacético-7-hidracida-dihidrocloruro y compuesta por 1000 ml de cloroformo, se van goteando 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 trietilenoamina 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 subsiguiente hidrogenación del enlace doble con catalizador Pd/C.

EJEMPLO 10 (Variante del proceso 4).

- 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-butirol-cloruro disuelto en 1000 ml de cloroformo. En este momento la mezcla se batirá durante 12 horas. Mediante adición de 200 ml de agua, el hidrocloreuro 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. 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.

EJEMPLO 11 (Variante del proceso 5).

- En una suspensión compuesto por 80 g de amida de sodio disueltos en 2000 ml de tolueno, se hace gotear una -
5. solución compuesta por 198 g de 5-metilo-pirrolidona en 600 ml de tolueno, bajo atmósfera reductora de nitrógeno. A continuación se hace pasar a través de la mezcla nitrógeno a -
10. 40-50°C, hasta que el amoníaco haya sido eliminado. Por medio de un dispositivo dosificador, y a una temperatura de -
15. 50-60°C, se introducen en la mezcla, a dosis iguales y sucesivas, 203 g de N,N'-Bis-(ácido cloracético)-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 resi-
20. duo de la destilación se tratará con 2000 ml de isopropanol, en caliente, se aspirará el cloruro de sodio, la solución - se concentrará, y tras inyección del concentrado, se dejará reposar éste, durante algunos días, en el frigorífico. El - producto irá cristalizando poco a poco, se aspirará y luego
25. se volverá a recristalizar con isopropanol, 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
25. inertes, apropiados farmacéuticamente y no tóxicos, inclu- - yen 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 signi-
30. fica que, los preparados en forma de sus diversas posibili-

- dades de presentación, como pueden ser: pastillas, grageas, 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, 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.

Como preparados farmacéuticos preferentes, se consideran las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, soluciones, suspensiones y emulsiones, y también polvo medicinal.

20. 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 absorción, medios deslizadores o mezclas de estas sustancias.

25. Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden ir provistas de los recubrimientos y envoltas usuales, que incluyen, en su caso, los medios opalizado-

30.

res.

5. 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.

10. 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 por ciento del peso total de la mezcla.

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/las 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 citamos: alteraciones crónicas del funcionamiento cerebral, p. ej. esclerosis cerebral, pérdida de la memoria y trastornos del riego sanguíneo como consecuencia del alcoholismo, o bien como consecuencia de traumatismos.

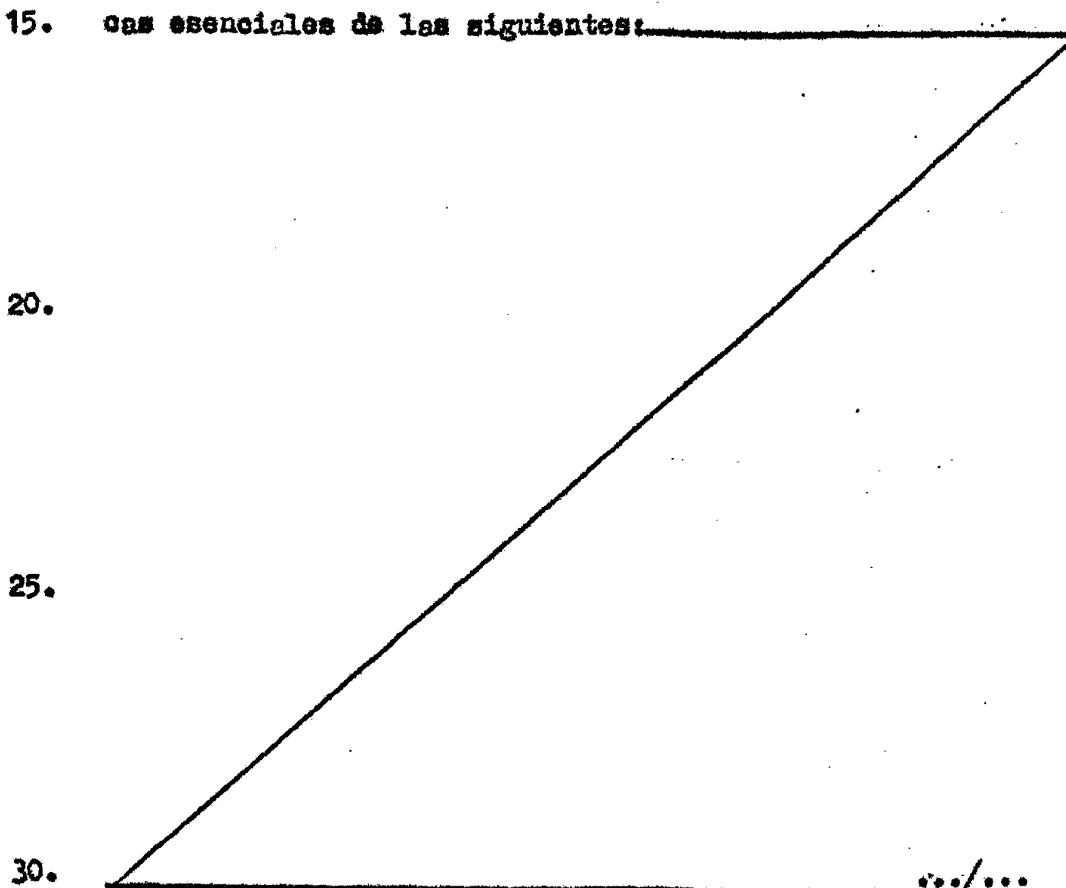
25. Generalizando, se puede decir, que el producto activo, según el invento, ha mostrado su eficacia, aplicándose se cantidades totales entre 1,2 hasta aproximadamente 2,4 g

30.

- cada 24 horas, en su caso, en forma de varias tomas, consiguiéndose así los resultados pretendidos. Una toma individual 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.

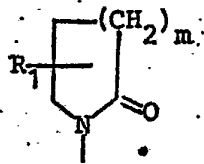
N O T A

10. 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:



en las que R_1 , R_2 , n y m tienen el significado arriba expresado y R_4 ó R_5 pueden representar hidrógeno, o bien y junto con el átomo de nitrógeno como radical $-NR_4R_5$, pueden representar el residuo:

5.



obtenidas, de preferencia a temperaturas entre 100-200°C, y en presencia de disolventes de elevado punto de fusión,

10. y en su caso también separación de dichos productos en sus formas diastereomeras, según los procedimientos conocidos.

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

15. Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de veintinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 SET. 1973

ICS Consulting & Service Company AG

20.

P.P.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'H. C. ...', written over a horizontal line.