

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 354**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/273** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2012 PCT/CN2012/074582**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13020391**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2012 E 12822639 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2743260**

54 Título: **Forma cristalina II de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida y método de preparación de la misma**

30 Prioridad:

**11.08.2011 CN 201110230244**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**19.04.2017**

73 Titular/es:

**CHONGQING RUNZE PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)  
No. 9 Qinye Road, Yubei District  
Chongqing 401120, CN**

72 Inventor/es:

**YE, LEI**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 609 354 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Forma cristalina II de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida y método de preparación de la misma.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un fármaco de forma cristalina II de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida y, más particularmente, se refiere a una forma cristalina II de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida y un método de preparación de la misma.

10

**Descripción de la técnica anterior**

Oxiracetam es un fármaco nootrópico, que se sintetizó en primer lugar por Italy Smith Kline Beecham Ltd en 1974 y se comercializó en 1987 en Italia. (S)-oxiracetam es un enantiómero individual de oxiracetam, cuyo nombre químico es (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida (denominado en lo sucesivo en el presente documento como (S)-oxiracetam o (S)-olaxiracetam para abreviar).

Oxiracetam puede promover la síntesis de fosforil colina y fosforil etanolamina, y promover el metabolismo cerebral, muestra efectos estimuladores para la ruta nerviosa central específica a través de la barrera hematoencefálica, aumenta la relación ATP/ADP en el cerebro y aumenta la síntesis de proteína y ácido nucleico en el cerebro, puede mejorar las funciones de aprendizaje y memoria de pacientes con trastorno de la inteligencia, y el propio fármaco no tiene actividad vascular directa, ni la excitación central, su influencia sobre las habilidades de aprendizaje y memoria es un efecto promotor persistente.

Los documentos CN1513836, CN1948285 y CN101121688 respectivamente indican un proceso para la síntesis del racemato de dos isómeros (S)-oxiracetam y (R)-oxiracetam; los documentos CN101367757 y CN101575309 respectivamente indican un método de la preparación de (S)-oxiracetam; los documentos CN1424034, CN1555794, CN1562000 y CN101152175 respectivamente indican un método de la preparación de una formulación para inyección de oxiracetam, un comprimido dispersable de oxiracetam, una formulación liofilizada de oxiracetam y una formulación novedosa de oxiracetam; el documento WO93/06826 desvela que (S)-oxiracetam tiene buenos efectos terapéuticos sobre la mejora de la inteligencia.

El Farmaco Ed. Sc. (1984), vol. 39, pág.16-22, y el documento WO 2011/143872, publicado el 24-11-2011, describen la cristalización de (S)-oxiracetam en acetona/agua.

35

**Resumen de la invención**

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una forma cristalina II de (S)-olaxiracetam, que tenga alta pureza y tenga buenos efectos terapéuticos medicinales sobre la mejora de la inteligencia.

40

Una forma cristalina de (S)-olaxiracetam en la presente invención se denomina como una forma cristalina II de (S)-olaxiracetam por los presentes inventores.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un método de preparación de la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam. El método de preparación con bajo coste es sencillo y el producto (S)-olaxiracetam obtenido mediante este método contiene un bajo contenido de impureza y tiene alta pureza.

Las soluciones técnicas de la presente invención son como se indican a continuación:

La forma cristalina II de (S)-olaxiracetam está caracterizada por que tiene picos de difracción que aparecen en los siguientes ángulos de difracción 2θ: 10,669, 13,25, 13,847, 14,198, 16,729, 17,934, 18,746, 18,816, 20,273, 20,413, 21,431, 21,617, 21,663, 23,38, 24,324, 24,415, 26,069, 26,107, 27,901, 28,621, 28,925, 29,449, 29,484, 31,702, 36,516, 37,685 y 39,721.

La forma cristalina II de (S)-olaxiracetam está caracterizada por que tiene datos de difracción de polvo de rayos X expresados en cuanto a los valores d (Å) y porcentajes de intensidad relativa I (%) como se muestra a continuación:

valor d	valor I	valor d	valor I
8,2857	9	6,6765	11

5,2953	13	4,9422	54
4,7298	33	4,7123	14
4,3769	47	4,3471	58
4,1429	100	4,1077	11
4,099	34	3,8018	9
3,6563	11	3,6429	44
3,4154	26	3,4104	40
3,1951	14	3,1164	16
3,0843	13	3,0306	19
3,0271	9	2,8202	26

La forma cristalina II de (S)-olaxiracetam está caracterizada por que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 1.

5 El espectro de infrarrojos producido por la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam en la presente invención muestra picos de absorción que aparecen en los siguientes números de onda:

3318 (cm<sup>-1</sup>), 3223 (cm<sup>-1</sup>), 2929 (cm<sup>-1</sup>), 2875 (cm<sup>-1</sup>), 1680 (cm<sup>-1</sup>), 1487 (cm<sup>-1</sup>), 1402 (cm<sup>-1</sup>), 1276 (cm<sup>-1</sup>), 1220 (cm<sup>-1</sup>), 1078 (cm<sup>-1</sup>), 968 (cm<sup>-1</sup>), 943 (cm<sup>-1</sup>), 694 (cm<sup>-1</sup>) y 611 (cm<sup>-1</sup>).

10

El método de preparación de la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam está caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

(1). disolver el (S)-olaxiracetam en bruto de pureza ≤92 % en peso en agua para formar una solución, la solución se deja en reposo a 5~10 °C durante 1~3 días, y precipitan cristales transparentes incoloros; la relación masa-volumen (g/ml) del (S)-olaxiracetam en bruto con respecto a agua es 1:0,7~1;

(2). los cristales transparentes incoloros precipitados anteriormente se filtran y se lavan con hielo agua; la relación masa-volumen (g/ml) de los cristales transparentes incoloros con respecto a hielo-agua es 1:1~2 y la temperatura del hielo-agua es 0~5 °C;

20 (3). secar al vacío para obtener la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam hidrato.

La presente invención tiene las siguientes ventajas:

25 La forma cristalina II de (S)-olaxiracetam en la presente invención tiene una alta pureza que puede alcanzar el 99 % y tiene buenos efectos terapéuticos cuando se usa en fármacos para mejorar la inteligencia. El método de preparación de la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam, con condiciones de control moderadas y bajo coste, es sencillo y adecuado para la producción de industrialización a gran escala. La forma cristalina de (S)-olaxiracetam obtenida tiene una alta pureza (la pureza de la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam en bruto aumenta del 92 % al 99 %). Además, el método de preparación de la presente invención puede ser muy determinado para obtener la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam hidrato con buena reproducibilidad.

### **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam hidrato.

35 La figura 2 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina de (S)-olaxiracetam simulado a partir de los datos de la estructura cristalina.

La figura 3 es una estructura monocristalina de la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam hidrato.

La figura 4 es una vista del empaquetamiento celular cristalino de la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam hidrato.

40 La figura 5 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam hidrato.

La figura 6 es un espectro de masa (EI-MS) de la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam hidrato.

La figura 7 es un espectro de Raman de la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam hidrato.

La figura 8 es una curva de análisis termogravimétrico (TG) de la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam hidrato.

La figura 9 es un espectro de infrarrojos (IR) de la forma cristalina II de (S)-olaxiracetam hidrato.

45

### **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

#### **Ejemplo 1**

Un método de preparación de (S)-oxiracetam es como se indica a continuación:

Se disolvió 1 g de (S)-oxiracetam en bruto (del 92 % de pureza) en 0,8 ml de agua para formar una solución, después la solución se dejó en reposo a 7-8 °C durante 1-3 días, y precipitaron cristales transparentes incoloros. Los cristales transparentes incoloros se filtraron, se lavaron con 1,5 ml de hielo-agua (1-2 °C) y se secaron al vacío a temperatura ambiente, para proporcionar 0,7 g de cristales incoloros con una pureza del 99 %.

## Ejemplo 2

10 Un método de preparación de (S)-oxiracetam es como se indica a continuación:

Se disolvió 1 g de (S)-oxiracetam en bruto (del 90 % de pureza) en 1 ml de agua para formar una solución, después la solución se dejó en reposo a 5 °C durante 2-3 días, y precipitaron cristales transparentes incoloros. Los cristales transparentes incoloros se filtraron, se lavaron con 1 ml de hielo-agua (5 °C) y se secaron al vacío a temperatura ambiente, para proporcionar 0,6 g de cristales incoloros con una pureza del 99 %.

El (S)-oxiracetam en bruto se sintetizó de acuerdo con las siguientes etapas:

20 (a) Se cargaron 518,4 g de clorhidrato de glicinamida, 394 g de bicarbonato sódico y 3,7 l de etanol anhidro en un matraz de reacción de tres bocas para formar una mezcla. El valor del pH de la mezcla se mantuvo a 7,4 o cerca. Después, la mezcla se calentó a reflujo con agitación;

25 (b) Se añadieron 781,6 g de (S) 4-cloro-3-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en bruto en la solución gota a gota después del calentamiento a reflujo durante 2 h. Durante la adición gota a gota, los 394 g restantes de bicarbonato sódico se añadieron en 8 porciones, y la cantidad de la base añadida en cada porción se controló detectando el valor de pH de la mezcla de reacción para mantener el pH  $\leq 8,5$ ;

(c) La mezcla de reacción se calentó a reflujo adicionalmente durante 24 h después de que se completase la adición gota a gota de (S) 4-cloro-3-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en bruto. La reacción se terminó hasta que el contenido de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida medido por HPLC fue del 75 %. La solución obtenida se filtró térmicamente y se concentró para obtener (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en bruto;

30 (d) El producto en bruto obtenido se disolvió en 800 ml de agua para obtener una solución, la solución obtenida se trató con 8,0 l de resina de intercambio catiónico del tipo de ácido de estireno fuerte 001x7 y las fracciones que contenían los productos se recogieron. La solución acuosa recogida se neutralizó con resina de intercambio aniónico de tipo base de estireno fuerte 201x7. La neutralización se determinó como completada hasta que el valor de pH medido de la solución alcanzó  $7,0 \pm 0,1$ .

35

## Ejemplo 3. Determinación de parámetros cristalinos de la forma cristalina de (S)-oxiracetam

El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina de (S)-oxiracetam hidrato obtenido en el ejemplo 1 se determinó usando un difractómetro Bruker D8 Advance, y las condiciones de determinación son como se indica a continuación: Cu K $\alpha$ , 40 kV, fuente de luz 40 mV, tamaño de etapa 0,018°, velocidad de escaneo 4°/min, intervalo de escaneo 5~40°, temperatura ambiente. En el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina de (S)-oxiracetam hidrato, los picos de difracción fueron los que aparecieron en los siguientes ángulos de difracción 2 $\theta$ : 10,669, 13,25, 13,847, 14,198, 16,729, 17,934, 18,746, 18,816, 20,273, 20,413, 21,431, 21,617, 21,663, 23,38, 24,324, 24,415, 26,069, 26,107, 27,901, 28,621, 28,925, 29,449, 29,484, 31,702, 36,516, 37,685 y 39,721. El patrón de difracción de polvo de rayos X se muestra en la figura 1.

El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina de (S)-olaxiracetam hidrato se expresa en cuanto al espaciamiento interplanar d, ángulo de Bragg (2 $\theta$ ) y los porcentajes de intensidad relativa I/% como se muestra a continuación:

50

2 $\theta$ /grado	d/Å	intensidad relativa I/%
10,669	8,2857	9
13,25	6,6765	11
13,847	6,3903	13
14,198	6,2329	21
16,729	5,2953	13
17,934	4,9422	54
18,746	4,7298	33
18,816	4,7123	14

20,273	4,3769	47
20,413	4,3471	58
21,431	4,1429	100
21,617	4,1077	11
21,663	4,099	34
23,38	3,8018	9
24,324	3,6563	11
24,415	3,6429	44
26,069	3,4154	26
26,107	3,4104	40
27,901	3,1951	14
28,621	3,1164	16
28,925	3,0843	13
29,449	3,0306	19
29,484	3,0271	9
31,702	2,8202	26

La estructura cristalina de (S)-oxiracetam hidrato obtenida en el ejemplo 1 de la presente invención se determinó a 150(2) K usando un difractor de cristal Oxford Gemini S Ultra con monocromador de grafito. Se usó un rayo Cu K $\alpha$  (1,54178 Å) y los datos se recogieron en modo de escaneo  $\omega/2$ . La reducción de los datos y la corrección de la absorción se realizaron con el paquete de software de Rigaku RAPID AUTO (Rigaku, 1998, Ver. 2.30). El grupo espacial se determinó de acuerdo con la ley de ausencia sistemática y se verificó por el refinamiento de datos. Todas las estructuras cristalinas se resolvieron usando SHELXS-97 (métodos directos) y se refinaron usando programas de SHELXL-97 (cuadrados mínimos de matriz completa) y se añadió una coordenada atómica de hidrógeno mediante un cálculo teórico. Los parámetros cristalinos de la forma cristalina de (S)-olaxiracetam hidrato se muestran en la tabla que se indica a continuación:

Tabla de parámetros cristalográficos de la forma cristalina de (S)-olaxiracetam hidrato	
fórmula	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>
peso de la fórmula	334,34
temperatura	150(2) K
longitud de onda	1,54178 Å (Cu K $\alpha$ )
sistema cristalino, grupo espacial	ortorrómbico, P2(1) 2 (1) 2 (1)
parámetro celular	a = 9,4245(3) Å, $\alpha$ = 90° b = 9,4597 (3) Å, $\beta$ = 90° c = 17,3882 (6) Å, $\gamma$ = 90°
volumen celular	1550,21 (9) Å <sup>3</sup>
valor Z, densidad teórica	4, 1,433 g/cm <sup>3</sup>
coeficiente de absorción lineal	1,010 mm <sup>-1</sup>
factor estructural F (000)	712
tamaño del cristal	0,10 * 0,14 * 0,10 mm
intervalo para la recogida de datos $\theta$	5,09 ~ 62,53°
intervalo del índice del plano cristalino	-10 <= h <= 9, -9 <= k <= 9, -14 <= l <= 19
reflexiones recogidas/únicas	4524/2269 [Rint = 0,0265]
tasa intacta ( $\theta$ = 26,00°)	98,9 %
método de corrección de la absorción	detección $\Psi$
transmitancia máxima y mínima	0,9058/0,8799
método de refinamiento	mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
datos de reflexiones únicas/restricciones/parámetros	2421/0/208
valor GOOF del índice de bondad de ajuste	1,095
índices R [ $I > 2\sigma(I)$ ]*	R <sub>1</sub> = 0,0298, wR <sub>2</sub> = 0,0697
índices R (todos los datos)	R <sub>1</sub> = 0,0338, wR <sub>2</sub> = 0,0730
pico de mayor diferencia/orificio	0,146/-0,146 e · Å <sup>3</sup>
*R <sub>1</sub> = $\sum  F_o  -  F_c  / \sum  F_o $ , wR <sub>2</sub> = $[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}$ , w = $[\sigma^2(F_o^2) + (0,1(\max(0, F_o^2) + 2 F_c^2)/3)^2]^{-1}$	

La figura 1 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) de (S)-oxiracetam hidrato en la presente invención.

La figura 2 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma cristalina de (S)-oxiracetam hidrato simulado a

partir de los datos de la estructura cristalina. Los picos en la figura 1 coinciden con los de la figura 2, lo que indica que la forma obtenida cristalina de (S)-oxiracetam hidrato es una forma monocristalina pura.

La estructura monocristalina de la forma cristalina de (S)-oxiracetam hidrato se muestra en la figura 3.

5

La vista del empaquetamiento celular cristalino de la forma cristalina de (S)-oxiracetam hidrato se muestra en la figura 4.

El termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina de (S)-oxiracetam hidrato se muestra en la figura 5 donde las temperaturas de transición térmica son 68 y 136 °C.

10

El espectro de masa de la forma cristalina de (S)-oxiracetam hidrato se muestra en la figura 6.

El espectro de Raman de la forma cristalina de (S)-oxiracetam hidrato se muestra en la figura 7.

15

La curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina de (S)-oxiracetam hidrato se muestra en la figura 8.

El espectro de infrarrojos de la forma cristalina de (S)-oxiracetam hidrato se muestra en la figura 9, que muestra picos de absorción que aparecen en los siguientes números de onda: 3318, 3223, 2929, 2875, 1680, 1487, 1402, 1276, 1220, 1078, 968, 943, 694 y 611.

20

El patrón de difracción de polvo de rayos X del ejemplo 2 es el mismo que el del ejemplo 1 después de la detección. Por lo tanto, el método de preparación de la presente invención tiene buena reproducibilidad que puede obtener una forma cristalina estable de (S)-oxiracetam hidrato.

25

## REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina II de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, **caracterizada por que** tiene picos de difracción que aparecen en los siguientes ángulos de difracción  $2\theta$ : 10,669, 13,25, 13,847, 14,198, 16,729, 5 17,934, 18,746, 18,816, 20,273, 20,413, 21,431, 21,617, 21,663, 23,38, 24,324, 24,415, 26,069, 26,107, 27,901, 28,621, 28,925, 29,449, 29,484, 31,702, 36,516, 37,685 y 39,721.

2. La forma cristalina II de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** tiene datos de difracción de polvo de rayos X expresados en cuanto a los valores  $d$  (Å) y 10 porcentajes de intensidad relativa  $I$  (%) como se muestra a continuación:

valor $d$	valor $I$	valor $d$	valor $I$
8,2857	9	6,6765	11
5,2953	13	4,9422	54
4,7298	33	4,7123	14
4,3769	47	4,3471	58
4,1429	100	4,1077	11
4,099	34	3,8018	9
3,6563	11	3,6429	44
3,4154	26	3,4104	40
3,1951	14	3,1164	16
3,0843	13	3,0306	19
3,0271	9	2,8202	26

3. La forma cristalina II de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, **caracterizada por que** tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X (PXRD) como se muestra en la figura 1. 15

4. Un método de preparación de la forma cristalina II de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado por que** comprende las siguientes etapas:

(1). disolver (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en bruto de pureza  $\leq 92$  % en peso en agua para formar una 20 solución, donde la solución se deja en reposo de aproximadamente 5 a 10 °C durante 1 a 3 días, y precipitan cristales transparentes incoloros; variando la relación masa-volumen (g/ml) del (S)-oxiracetam en bruto con respecto a agua de 1:0,7 a 1:1;

(2). filtrar los cristales transparentes incoloros precipitados anteriormente y lavando los cristales con hielo agua; 25 donde la relación masa-volumen (g/ml) de el cristal transparente incoloro con respecto a hielo-agua varía de 1:1 a 1:2 y la temperatura del hielo-agua es de 0 a 5 °C;

(3). secar los cristales al vacío para obtener la forma cristalina II de (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida.

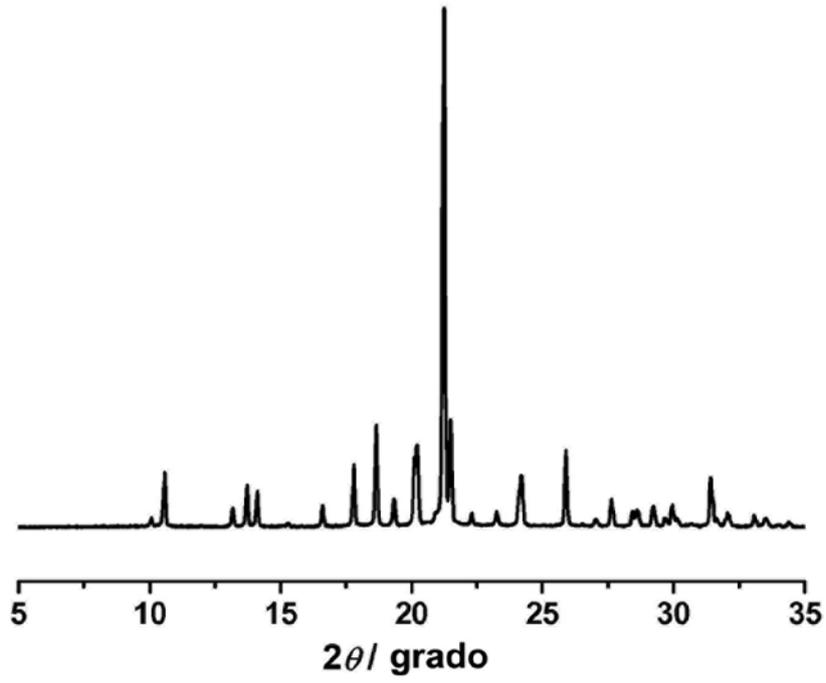


Fig. 1

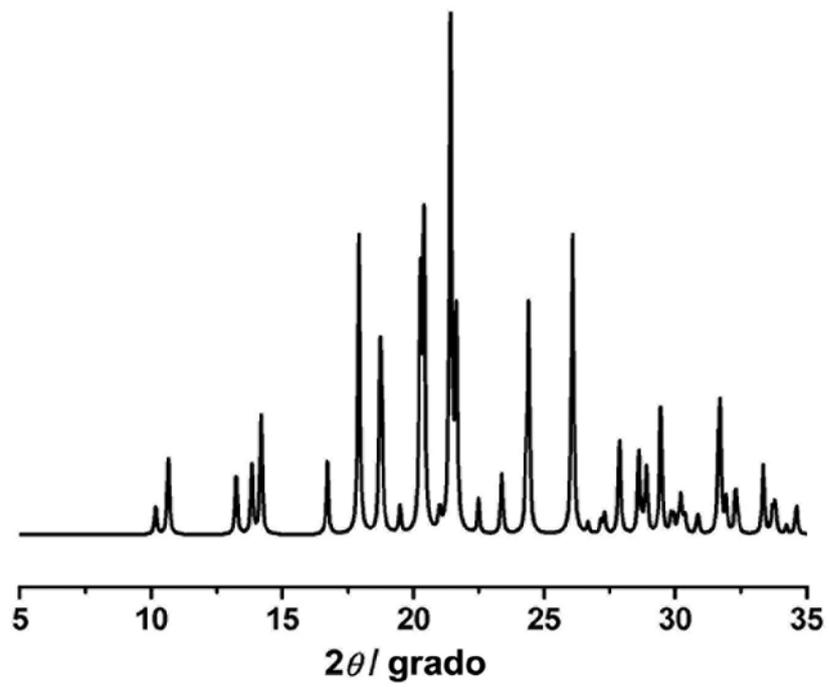


Fig. 2

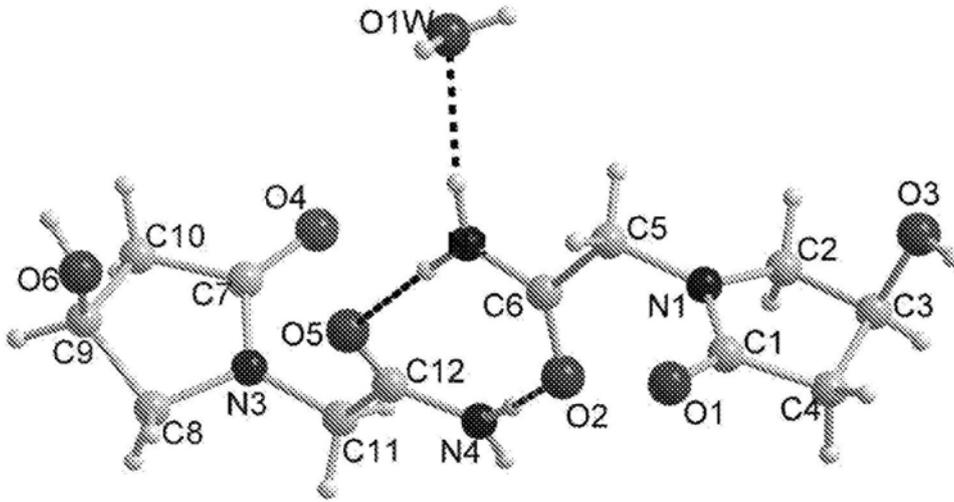


Fig. 3

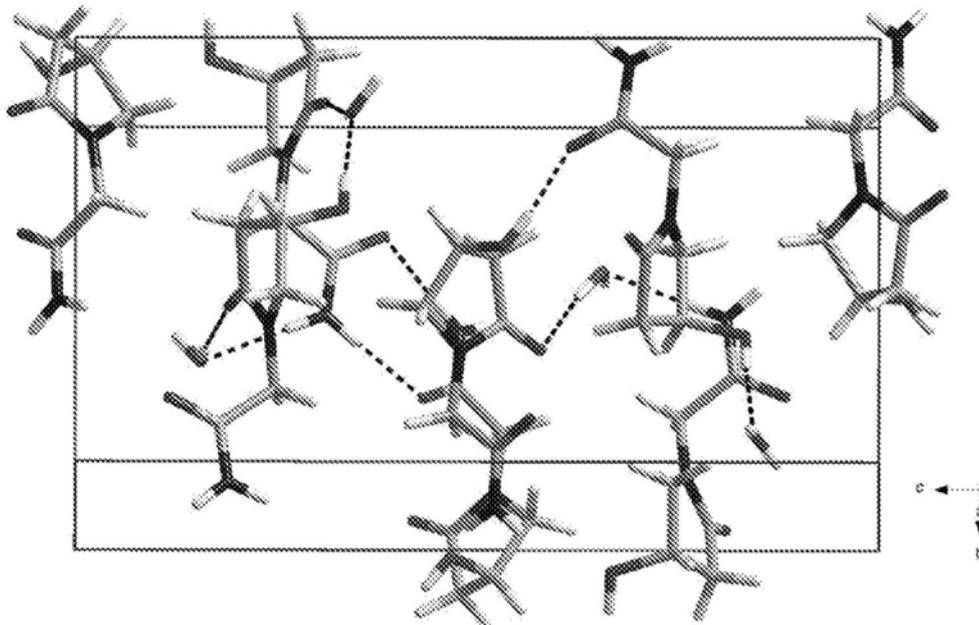


Fig. 4

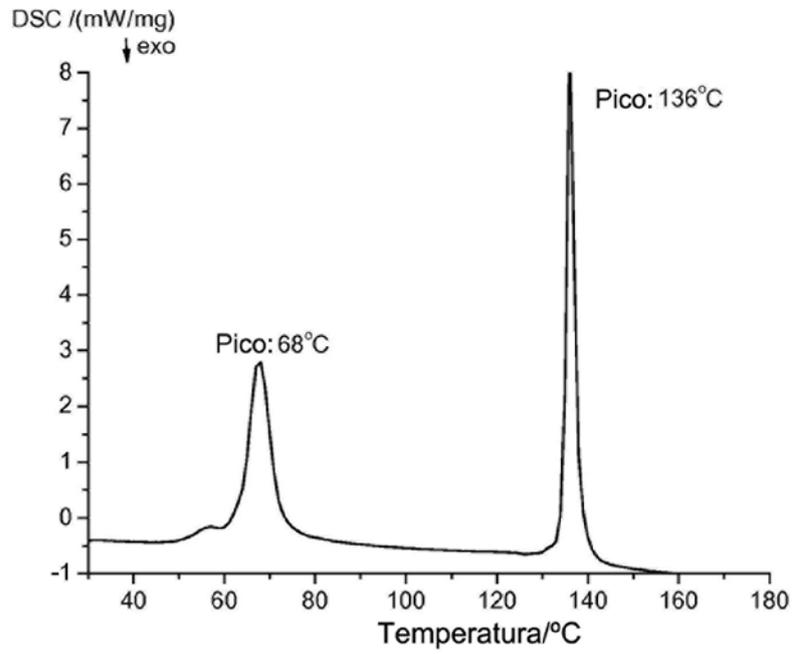


Fig. 5

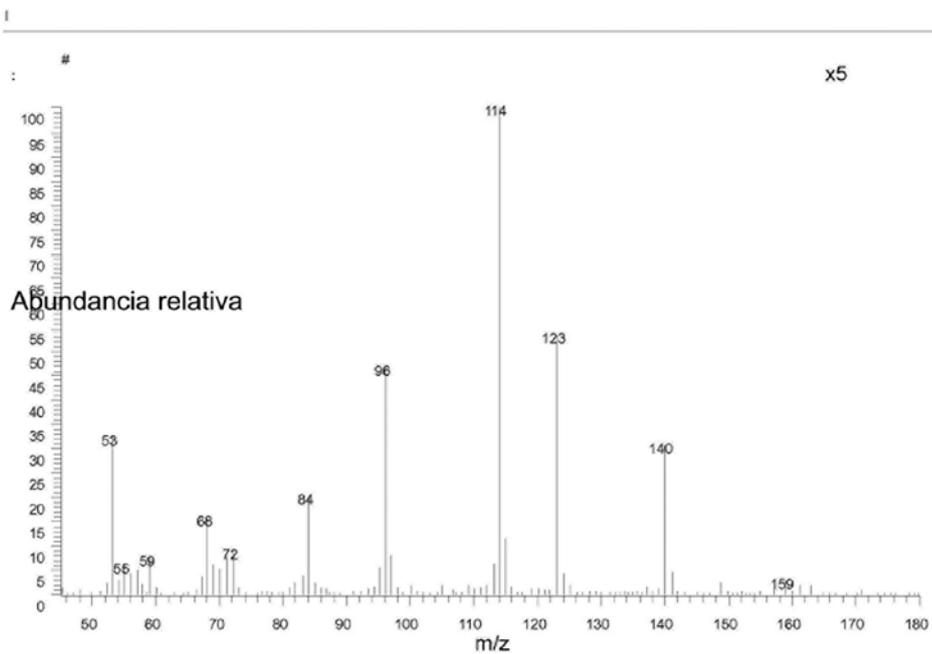


Fig. 6

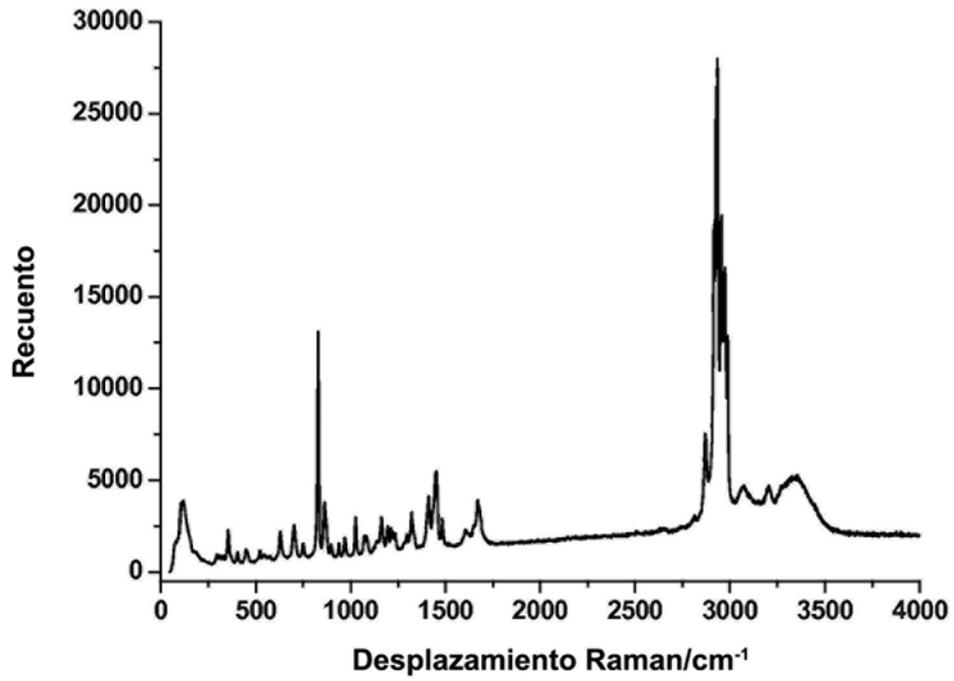


Fig. 7

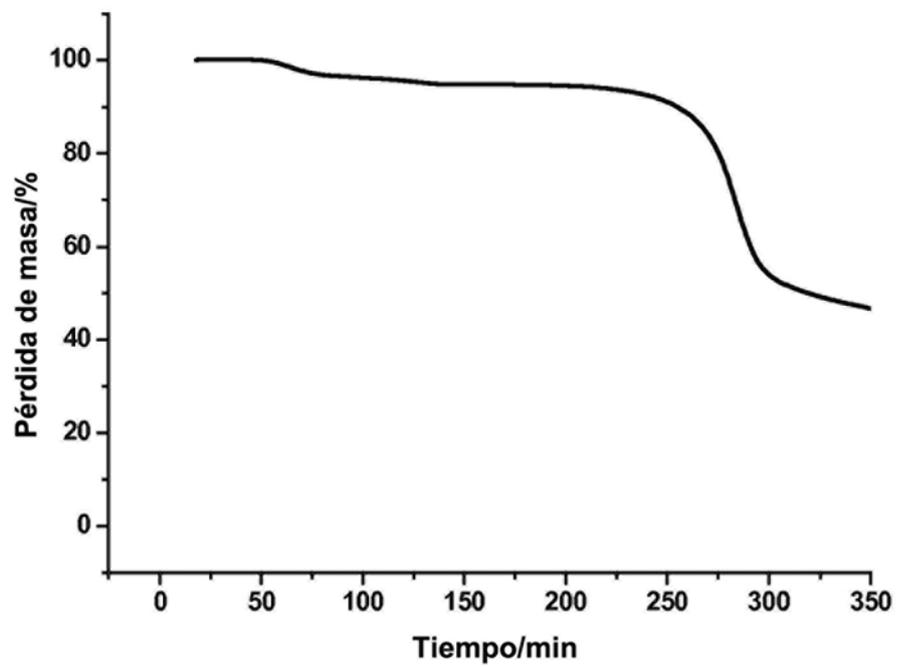


Fig. 8

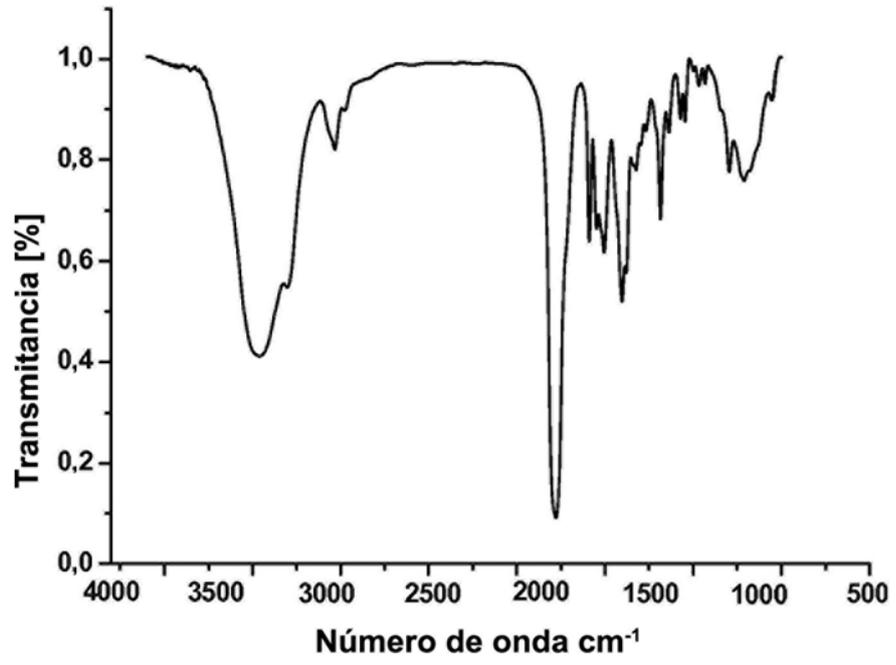


Fig. 9