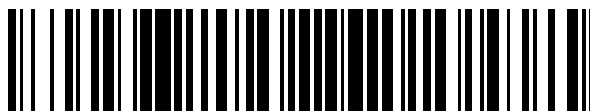


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 239**

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/CN2012/074573**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013** **WO13020390**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2012** **E 12822810 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017** **EP 2743261**

54 Título: **Método de preparación de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxido-2-oxo-1-pirrolidina-acetamida**

30 Prioridad:

11.08.2011 CN 201110230079

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

26.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

YE, LEI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 656 239 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

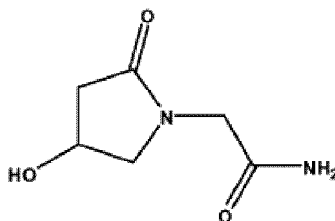
Método de preparación de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxido-2-oxo-1-pirrolidina-acetamida

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método de preparación de una forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida.

10 Descripción de la técnica anterior

La 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida (oxiracetam), como nueva generación de agente mejorador del metabolismo cerebral, un derivado de Pirrolidinona (anillo GA-BOB) y un análogo de Piracetam, puede promover la síntesis de fosforilcolina y fosforil etanolamina y promover el metabolismo cerebral, muestra efectos estimulantes para la vía nerviosa central específica a través de la barrera hematoencefálica, mejora la inteligencia y la memoria, muestra buenos efectos terapéuticos sobre la enfermedad cerebrovascular, lesión cerebral, tumor cerebral (después de cirugía), infección intracraneal, demencia, enfermedad cerebral degenerativa y similares, y es adecuado para el deterioro de la memoria y la inteligencia causado por demencia vascular de leve a moderada, demencia senil, lesión cerebral y otras enfermedades. La 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, fue sintetizada por primera vez por la compañía italiana ISF en 1974 y entró en el mercado en 1987, que puede promover la síntesis de fosforilcolina y fosforil etanolamina, promover el metabolismo cerebral, tiene mejores efectos sobre la memoria y especialmente la atención del pensamiento que Piracetam y tiene baja toxicidad. La 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida es un racemato que consiste en dos isómeros (S)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida y (R)-4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, cuyo nombre químico es 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, y su estructura química se muestra a continuación:



En la bibliografía se ha informado de métodos sintéticos para la 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, los métodos de preparación y productos de formulaciones para inyección, y comprimidos dispersables y sus métodos de preparación.

Sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, que sea de alta pureza y tenga buenos efectos terapéuticos medicinales.

La forma cristalina del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en la presente invención se denomina forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida por los inventores de la presente solicitud.

El objetivo de la presente invención más específicamente es proporcionar un método de preparación de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida. La forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida obtenida por este método contiene un bajo contenido de impurezas y tiene una alta pureza.

La forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida se caracteriza por tener picos de difracción que aparecen en los siguientes ángulos de difracción de 2 θ : 12,011, 15,318, 17,407, 19,633, 21,228, 22,052, 24,577, 25,223, 27,647, 28,161, 29,109, 30,805, 31,276, 31,766, 32,77, 33,477, 35,252, 35,645, 36,236, 37,379, 39,56, 40,489, 41,256, 41,948, 43,443 y 44,628.

La forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida se caracteriza por datos de difracción de rayos X en polvo expresados en términos de valores d (Å) y porcentajes de intensidad relativa I (%) como se muestra a continuación:

Valor d	Valor I	Valor d	Valor I
7,3623	3,6	5,7794	11,6
5,0905	34,7	4,5179	51,2

Valor d	Valor I	Valor d	Valor I
4,1820	100,0	4,0275	5,8
3,6192	49,1	3,5278	6,4
3,2238	15,6	3,1661	13,2
3,0652	10,4	2,9002	1,3
2,8576	1,4	2,8146	5,6
2,7306	12,3	2,6746	5,6
2,5438	5,0	2,5167	8,4
2,4770	7,9	2,4038	1,9
2,2762	2,3	2,2261	3,7
2,1865	1,5	2,1520	2,6
2,0813	1,8	2,0287	1,3

La forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 1.

- 5 El espectro de infrarrojos producido por la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en la presente solicitud presenta picos de absorción que aparecen en los siguientes números de onda:

10 3426 (cm⁻¹), 3330 (cm⁻¹), 3276 (cm⁻¹), 3235 (cm⁻¹), 2931 (cm⁻¹), 2876 (cm⁻¹), 1665 (cm⁻¹), 1593 (cm⁻¹), 1480 (cm⁻¹), 1452 (cm⁻¹), 1428 (cm⁻¹), 1320 (cm⁻¹), 1272 (cm⁻¹), 1220 (cm⁻¹), 1078 (cm⁻¹), 974 (cm⁻¹), 941 (cm⁻¹), 757 (cm⁻¹), 702 (cm⁻¹), 602 (cm⁻¹), 517 (cm⁻¹) y 450 (cm⁻¹).

El método de preparación de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida se caracteriza por las siguientes etapas:

- 15 (1) disolver la forma cristalina bruta I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en un alcohol isopropílico para alcanzar la sobresaturación;
 (2) calentar y agitar durante 7 h a 38-42 °C para obtener un sedimento suspendido;
 (3) filtrar y secar para obtener cristales.

20 en el que dicho racemato en bruto de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida se sintetiza mediante las etapas (a) a (d) descritas a continuación. Con el fin de mejorar adicionalmente la pureza y el rendimiento de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, la agitación se lleva a cabo a una temperatura preferentemente de 40 °C. En particular, el método de preparación de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida está de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 25 (1) disolver la forma cristalina I del racemato en bruto de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en alcohol isopropílico para alcanzar sobresaturación y los precipitados de materia en suspensión;
 (2) calentar y agitar la solución sobresaturada con materia suspendida precipitada a 40 °C durante 7 h para obtener un sedimento suspendido;
 30 (3) filtrar y secar al vacío durante 24 h para obtener polvo cristalino.

La presente invención tiene las siguientes ventajas:

- 35 La forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida obtenida por el método de la presente invención tiene una alta pureza que puede alcanzar el 99,5 % y es eficaz cuando se usa en fármacos para tratar enfermedades correspondientes. El método de preparación de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida es simple, con condiciones de control suaves y bajo coste. La forma cristalina obtenida del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida tiene una alta pureza que puede alcanzar el 99,5 % y tiene un rendimiento deseable que puede alcanzar el 90 %. El método de preparación es adecuado para la producción de industrialización a gran escala.

Breve descripción de los dibujos

- 45 La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida.

La Figura 2 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida.

- 50 La Figura 3 es un espectro Raman de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida.

La Figura 4 es un espectro infrarrojo (IR) de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida.

La Figura 5 es una curva de análisis termogravimétrico (TG) de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Ejemplo 1 (referencia)

Se disolvieron 50 mg de racemato en bruto de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en metanol absoluto para formar una solución. La solución se agitó durante toda la noche y se filtró. La solución resultante se dejó reposar en un secador y el disolvente se evaporó para obtener un cristal transparente incoloro con una pureza del 99,4 %, y el rendimiento fue del 82 %.

El racemato en bruto de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida con una pureza del 98,5 % en la presente invención se sintetiza mediante las siguientes etapas:

(a) Se añadieron 139,6 g de clorhidrato de éster etílico de glicina a 1100 ml de éter anhidro, se enfrió a -6 °C, y a continuación se introdujeron 27,2 g de gas amoníaco para formar éster etílico de glicina libre a partir de clorhidrato de éster etílico de glicina, en el que el clorhidrato de éster etílico de glicina:éter anhidro:gas amoníaco = 1 mol:1100 ml:1,6 mol;

(b) A la mezcla anterior se le añadieron 336 ml de alcohol anhidro y 67,2 g de bicarbonato de sodio, seguido de la adición de 166,6 g de 4-cloro-3-hidroxibutirato de etilo en gotas. El período para la adición en gotas duró un tiempo de 1,8 h, y a continuación la reacción prosiguió durante 22 h a una temperatura de 72 °C y pH = 8;

(c) La solución de reacción anterior se filtró, y el residuo se lavó completamente con etanol y el filtrado se concentró. El concentrado se disolvió en agua y se extrajo añadiendo acetato de etilo 7 veces al peso del filtrado. La fase acuosa se concentró y se separó por cromatografía en columna. Finalmente, se añadió amoníaco acuoso al 23 % en peso y a continuación la reacción continuó durante 4 h a 22 °C para obtener oxiracetam en bruto, en el que la cantidad de amoníaco acuoso al 23 % en peso es 13 veces el peso del producto separado por cromatografía en columna;

en el que el éster etílico de glicina:bicarbonato sódico:4-cloro-3-hidroxibutirato de etilo = 1:0,8:1 en moles, la cantidad de alcohol anhidro es 5 veces el peso de bicarbonato sódico;

(d) El producto en bruto obtenido anteriormente se disolvió en agua, se trató con resina de intercambio catiónico de ácido fuerte 732 #, y a continuación se neutralizó con resina de intercambio aniónico de base fuerte 711 #; la solución se recogió y se concentró; en el que el producto en bruto:agua = 1 g:0,5 ml, el producto en bruto:la resina de intercambio catiónico de ácido fuerte = 1 g:10 ml.

Ejemplo 2 (referencia)

Se disolvieron 100 mg de racemato en bruto de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en alcohol al 95 %, se agitaron durante toda la noche y se filtraron. La solución se dejó reposar en un secador y el disolvente se evaporó para obtener un cristal transparente incoloro con una pureza del 99,2 %, y el rendimiento fue del 85 %.

Ejemplo 3 (referencia)

Se disolvieron 50 mg de racemato en bruto de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en alcohol isopropílico para formar una solución. La solución se agitó durante toda la noche y se filtró. La solución después de la filtración se dejó reposar en un secador y el disolvente se evaporó para obtener un cristal transparente incoloro con una pureza del 99,2 %, y el rendimiento fue del 87 %.

Ejemplo 4 (referencia)

Se disolvieron 50 mg de racemato en bruto de acetamida de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina en metanol absoluto para alcanzar la sobresaturación y se precipitó mucha materia en suspensión. La solución sobresaturada se calentó a 38 °C y se agitó durante 10 h. El sedimento suspendido se filtró y se secó al vacío durante 24 h. El polvo precipitado es el cristal de racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida con una pureza del 99,5 %, y el rendimiento es del 80 %.

Ejemplo 5 (referencia)

Se disolvieron 50 mg de racemato en bruto de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en alcohol anhidro para alcanzar la sobresaturación, y se precipitó mucha materia en suspensión. La solución sobresaturada se calentó y se agitó a 40 °C durante toda la noche. El sedimento suspendido se filtró y se secó al vacío durante 24 h. El polvo precipitado es el cristal de racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida con una pureza del 99,3 %, y el rendimiento es del 80 %.

Ejemplo 6

Se disolvieron 50 mg de racemato en bruto de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en alcohol isopropílico para alcanzar la sobresaturación, y se precipitó mucha materia en suspensión. La solución sobresaturada se calentó y se agitó a 40 °C durante 7 h. El sedimento suspendido se filtró y se secó al vacío durante 24 h. El polvo precipitado es el cristal de racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida con una pureza del 99,5 %, y el rendimiento es del 88 %.

Ejemplo 7 (referencia)

Se disolvieron 50 mg de racemato en bruto de acetamida de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina en alcohol propílico para alcanzar la sobresaturación y se precipitó mucha materia en suspensión. La solución sobresaturada se calentó y se agitó a 42 °C durante 12 h. El sedimento suspendido se filtró y se secó al vacío durante 20 h. El polvo precipitado es el cristal de racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida con una pureza del 99,3 %, y el rendimiento es del 80 %.

Ejemplo 8 (referencia)

Se disolvieron 50 mg de racemato en bruto de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina-acetamida en alcohol isopropílico para alcanzar la sobresaturación y se precipitó mucha materia en suspensión. La solución sobresaturada se calentó y se agitó a 43 °C durante 11 h. El sedimento suspendido se filtró y se secó al vacío durante 18 h. El polvo precipitado es el cristal de racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida con una pureza del 99,2 %, y el rendimiento es del 90 %.

Ejemplo 9 (referencia)

Se disolvieron 50 mg de racemato en bruto de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en n-butanol para alcanzar la sobresaturación y se precipitó mucha materia en suspensión. La solución sobresaturada se calentó y se agitó a 45 °C durante 6 h. El sedimento suspendido se filtró y se secó al vacío durante 20 h. El polvo precipitado es el cristal de racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida con una pureza del 99,4 %, y el rendimiento es del 80 %.

Ejemplo 10. Determinación de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida obtenido en el ejemplo 1 se determinó usando un difractómetro Bruker D8 Advance, y las condiciones de determinación son las siguientes: Cu K α , 40 kV, fuente de luz 40 mV, tamaño de paso 0,12°, velocidad de barrido 10°/min, rango de barrido 5~45°, temperatura ambiente. En el patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, aparecieron picos de difracción en los siguientes ángulos de difracción de 2 θ : 12,011, 15,318, 17,407, 19,633, 21,228, 22,052, 24,577, 25,223, 27,647, 28,161, 29,109, 30,805, 31,276, 31,766, 32,77, 33,477, 35,252, 35,645, 36,236, 37,379, 39,56, 40,489, 41,256, 41,948, 43,443 y 44,628. El patrón de difracción de rayos X en polvo se muestra en la Figura 1.

El patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida en la presente invención se expresa en términos de espaciado interplanar d, ángulo de Bragg (2 θ) y porcentajes de intensidad relativa I como se muestra a continuación:

2 θ /grado	d/Å	Intensidad relativa I/%
12,011	7,3623	3,6
15,318	5,7794	11,6
17,407	5,0905	34,7
19,633	4,5179	51,2
21,228	4,1820	100,0
22,052	4,0275	5,8
24,577	3,6192	49,1
25,223	3,5278	6,4
27,647	3,2238	15,6
28,161	3,1661	13,2
29,109	3,0652	10,4
30,805	2,9002	1,3
31,276	2,8576	1,4
31,766	2,8146	5,6
32,770	2,7306	12,3
33,477	2,6746	5,6
35,252	2,5438	5,0
35,645	2,5167	8,4
36,236	2,4770	7,9

2 θ /grado	d/Å	Intensidad relativa I/%
37,379	2,4038	1,9
39,560	2,2762	2,3
40,489	2,2261	3,7
41,256	2,1865	1,5
41,948	2,1520	2,6
43,443	2,0813	1,8
44,628	2,0287	1,3

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo, que coincide con el patrón de difracción de rayos X en polvo reportado por CCDC, de la forma cristalina del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida simulada a partir de los datos de la estructura cristalina.

5 El termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la forma cristalina del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida se muestra en la Figura 2 donde la temperatura de transición térmica es de 171 °C.

10 El espectro Raman de la forma cristalina del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida se muestra en la Figura 3.

La curva de análisis termogravimétrico de la forma cristalina del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida se muestra en la Figura 5.

15 El espectro infrarrojo (IR) de la forma cristalina del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida se muestra en la Figura 4, que presenta picos de absorción que aparecen en los siguientes números de onda: 3426, 3330, 3276, 3235, 2931, 2876, 1665, 1593, 1480, 1452, 1428, 1320, 1272, 1220, 1078, 974, 941, 757, 702, 602, 517 y 450 cm⁻¹.

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida (oxiracetam) que comprende las siguientes etapas:

- (1) disolver oxiracetam en bruto en alcohol isopropílico para alcanzar la sobresaturación;
- (2) calentar y agitar durante 7 h a 38-42 °C para obtener un sedimento suspendido;
- (3) filtrar y secar para obtener un cristal;

en el que dicha forma cristalina I tiene picos de difracción que aparecen en los siguientes ángulos de difracción 2θ: 12,011, 15,318, 17,407, 19,633, 21,228, 22,052, 24,577, 25,223, 27,647, 28,161, 29,109, 30,805, 31,276, 31,766, 32,77, 33,477, 35,252, 35,645, 36,236, 37,379, 39,56, 40,489, 41,256, 41,948, 43,443 y 44,628; en el que dicho oxiracetam en bruto se sintetiza mediante las siguientes etapas:

- (a) se añadieron 139,6 g de clorhidrato de éster etílico de glicina a 1100 ml de éter anhidro, se enfrió a -6 °C, y a continuación se introdujeron 27,2 g de gas amoníaco para formar éster etílico de glicina libre a partir de clorhidrato de éster etílico de glicina, en el que el clorhidrato de éster etílico de glicina:éter anhidro:gas amoníaco = 1 mol:1100 ml:1,6 mol;
- (b) a la mezcla anterior se le añadieron 336 ml de alcohol anhidro y 67,2 g de bicarbonato de sodio, seguido de la adición de 166,6 g de 4-cloro-3-hidroxibutirato de etilo en gotas; el período para la adición en gotas duró un tiempo de 1,8 h, y a continuación la reacción prosiguió durante 22 h a una temperatura de 72 °C y pH = 8;
- (c) la solución de reacción anterior se filtró, y el residuo se lavó completamente con etanol y el filtrado se concentró; el concentrado se disolvió en agua y se extrajo añadiendo acetato de etilo 7 veces al peso del filtrado; la fase acuosa se concentró y se separó por cromatografía en columna; finalmente, se añadió amoníaco acuoso al 23 % en peso y a continuación la reacción continuó durante 4 h a 22 °C para obtener oxiracetam en bruto, en el que la cantidad de amoníaco acuoso al 23 % en peso es 13 veces el peso del producto separado por cromatografía en columna; en el que el éster etílico de glicina:bicarbonato sódico:4-cloro-3-hidroxibutirato de etilo = 1:0,8:1 en moles, la cantidad de alcohol anhidro es 5 veces el peso de bicarbonato sódico;
- (d) el producto en bruto obtenido anteriormente se disolvió en agua, se trató con resina de intercambio catiónico de ácido fuerte 732 #, y a continuación se neutralizó con resina de intercambio aniónico de base fuerte 711 #; la solución se recogió y se concentró; en el que el producto en bruto:agua = 1 g:0,5 ml, el producto en bruto:la resina de intercambio catiónico de ácido fuerte = 1 g:10 ml.

2. El método de preparación de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidina acetamida según la reivindicación 1, en el que la temperatura de calentamiento es de 40 °C.

3. El método de preparación de la forma cristalina I del racemato de 4-hidroxi-2-oxo-1-pirrolidin acetamida según la reivindicación 1, en el que la filtración y el secado de la etapa (3) se realiza bajo vacío durante 24 h para obtener un polvo cristalino.

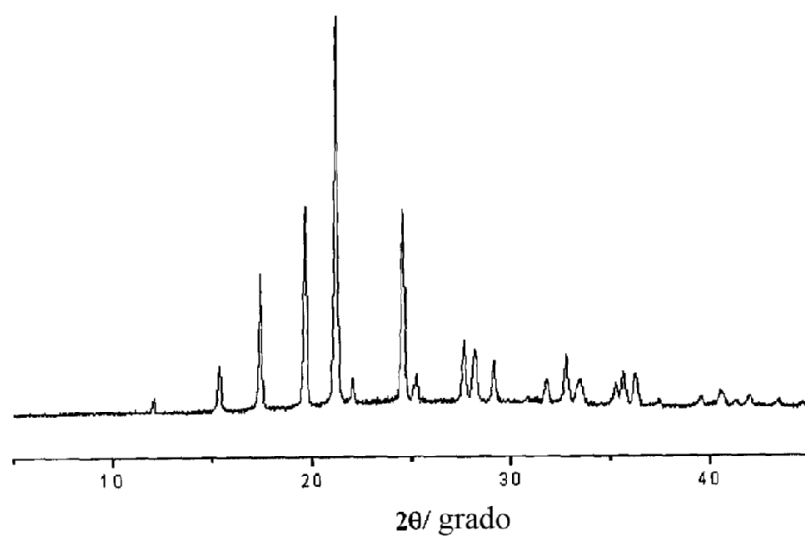


Fig. 1

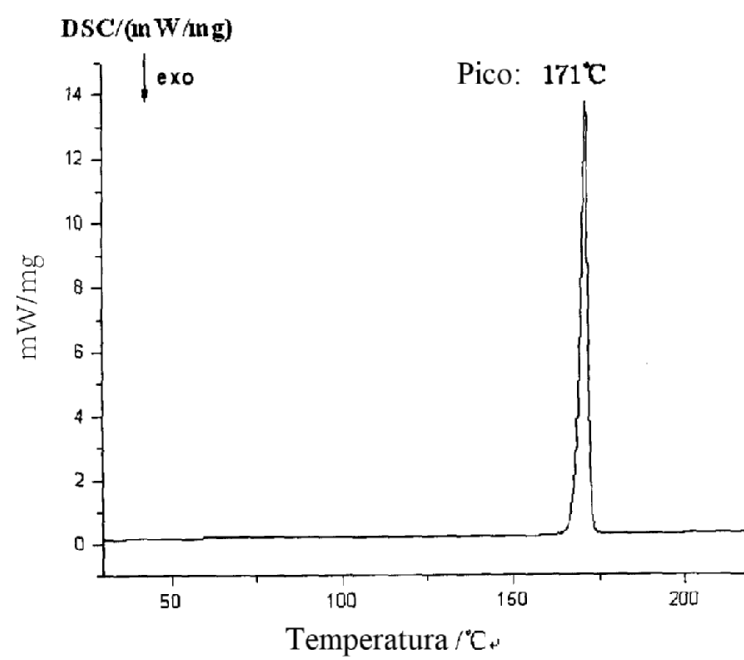


Fig. 2

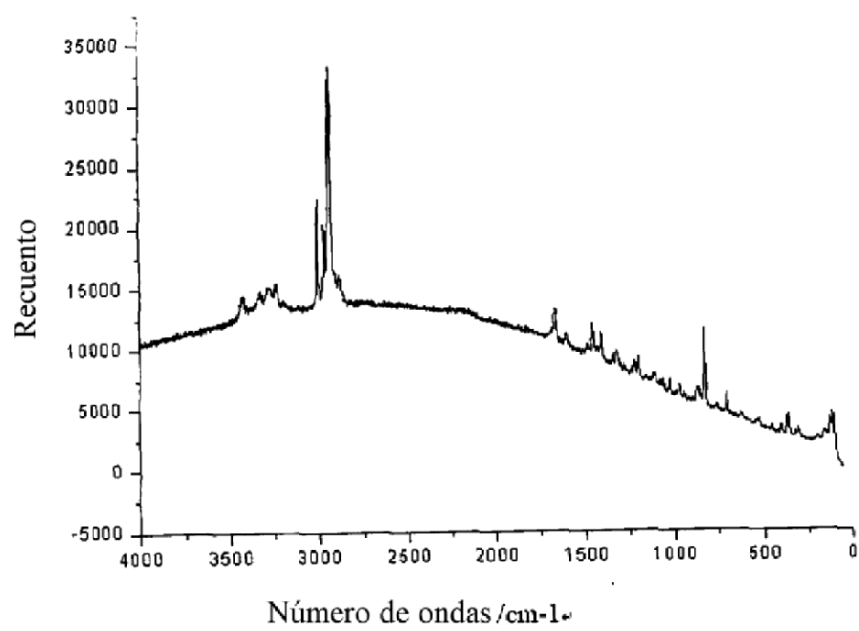


Fig. 3

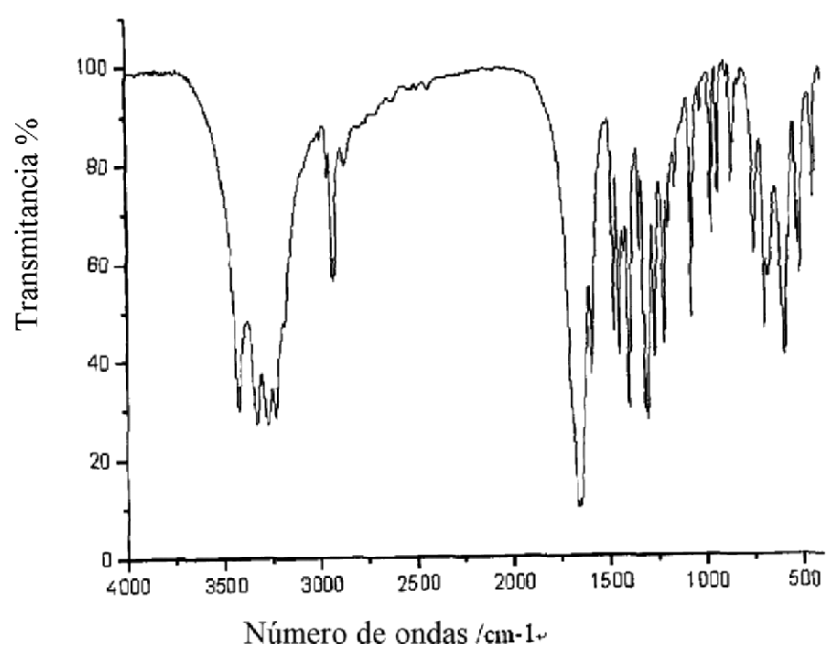


Fig. 4

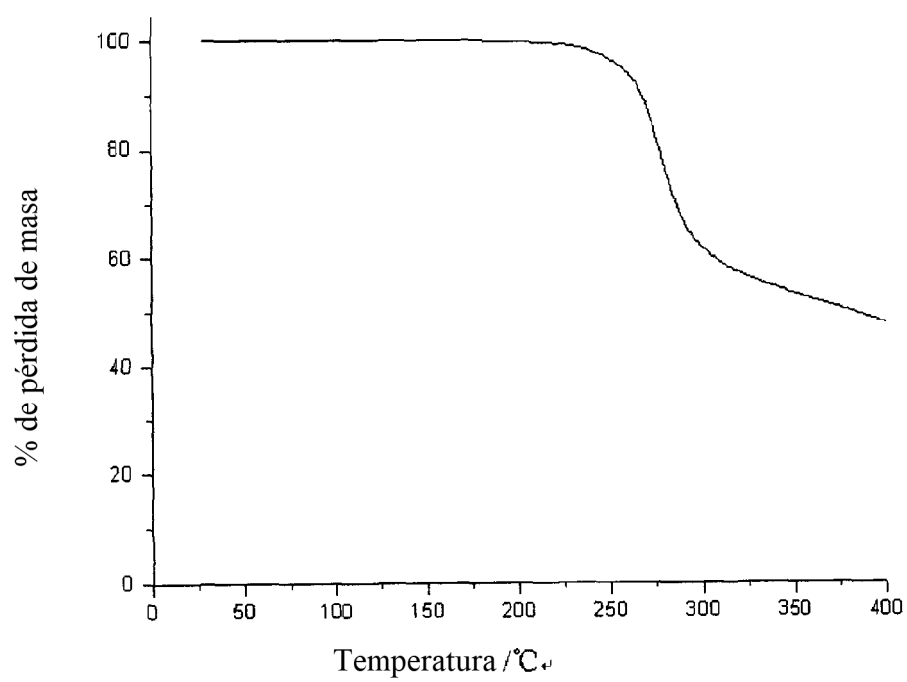


Fig. 5