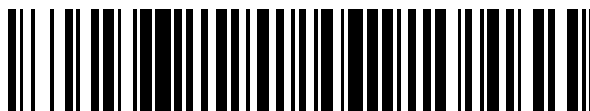


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 198**

51 Int. Cl.:

C07D 207/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2015 PCT/EP2015/067112**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16016167**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2015 E 15744170 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3174849**

54 Título: **Preparación de derivados de pirrolidina**

30 Prioridad:

30.07.2014 DE 102014110782

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

30.10.2019

73 Titular/es:

**EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT TÜBINGEN
MEDIZINISCHE FAKULTÄT (100.0%)
Geschwister-Scholl-Platz
72074 Tübingen, DE**

72 Inventor/es:

**HIRT, BERNHARD y
ZEYHER, CLAUS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 729 198 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

Preparación de derivados de pirrolidina

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado de pirrolidina.

5 La pirrolidina es una amina secundaria alifática en forma de anillo con cinco miembros de anillo. Es un heterociclo. La pirrolidina tiene la fórmula molecular C_4H_9N y el número CAS 123-75-1. Los derivados de la pirrolidina son derivados de ella que se pueden preparar por modificación química de la pirrolidina. Los derivados de la pirrolidina se describen exhaustivamente en el estado de la técnica.

10 Un importante derivado de pirrolidina es la llamada glucoprotamina. La glucoprotamina es una sustancia compuesta por varios componentes. Los componentes y sustancias activas principales más importantes de la glucoprotamina son la amida de ácido N-3-(dodecilamino)propil-(2S)-pirrolidin-5-oxo-carboxílico y la amida de ácido N-3-(tetradecilamino)propil-(2S)-pirrolidin-5-oxo-carboxílico.

La glucoprotamina se usa debido a su eficacia antimicrobiana como agente desinfectante de superficies, preferiblemente en hospitales y clínicas.

15 La glucoprotamina se genera como producto de reacción del ácido L-glutámico lineal o bien sus derivados de éster y cocospropilén-1,3-diamina. Además del acoplamiento del ácido glutámico con la mezcla de aminas grasas, se produce en la reacción de síntesis con separación de agua una ciclación y una formación de un anillo de pirrolidina esencial para la forma de acción. Además de las dos sustancias activas principales mencionadas, se producen otros subproductos de cadena corta y cadena larga. Se produce una separación de agua y purificación de la mezcla para la obtención de sustancias activas.

20 El procedimiento de preparación utilizado actualmente de glucoprotamina se describe en el documento DE 3 410 956.

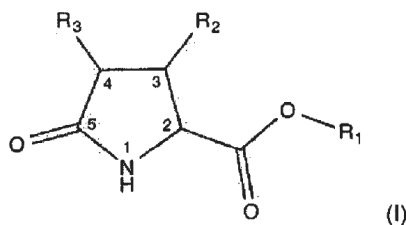
25 El conocido procedimiento de preparación presenta una serie de desventajas. Así, la conocida preparación requiere para la formación del cierre del anillo con formación de agua una elevada temperatura de reacción de hasta $175\text{ }^{\circ}\text{C}$. En este caso, el grupo alquilo de cadena larga está expuesto a un peligro de oxidación y de descomposición. El uso de otros derivados como ácidos grasos insaturados no es posible debido a los procesos de oxidación y las reacciones secundarias. Para la separación del agua, es necesario un separador de agua apropiado y un alto vacío, con lo cual hasta ahora, por ejemplo, se usaba como disolvente y agente de arrastre un alcohol i-amílico. Sin embargo, este agente es perjudicial para la salud y debe ser eliminado en el marco de una purificación. Las elevadas temperaturas de reacción no sólo se ven como químicamente desventajosas, sino también cada vez
30 menos rentables desde un punto de vista ecológico y económico. Otra desventaja del conocido proceso de producción consiste en que en el área del anillo de pirrolidina no se pueden incorporar modificaciones específicamente planificables.

35 Frente a estos antecedentes, es objeto de la presente invención proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de pirrolidina como, por ejemplo, la glucoprotamina, con la que se evitan o al menos se reducen las desventajas previamente descritas.

Este objeto se resuelve mediante un procedimiento para la preparación de un derivado de pirrolidina que presenta las siguientes etapas:

1) incubación de los pares de reacción

a) derivado de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con la fórmula I

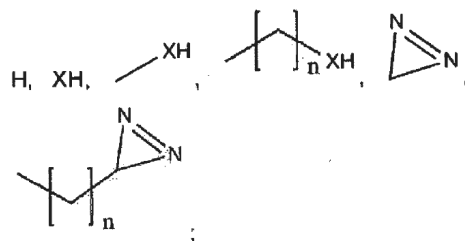


40

en donde

R_1 es un radical alquilo lineal con C1-C6;

R_2 y R_3 en cada caso, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en:



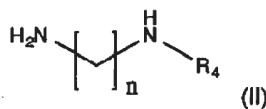
en cada caso, con:

$n = 0 - 20$, y

$X = O$ o S , y

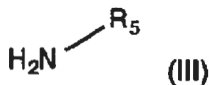
5 b) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

diamina N-sustituída con la fórmula II



en donde R_4 es un radical alquilo o acilo lineal con C_2 a C_{22} , y $n = 1$ a 6 , y

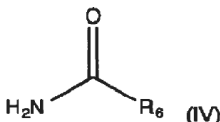
monoamina N-sustituída con la fórmula III



10

en donde R_5 es un radical alquilo o acilo lineal con C_2 a C_{22} , y

amida grasa N-sustituída con la fórmula IV



en donde R_6 es un radical alquilo lineal con C_2 a C_{24} ,

15

en condiciones de reacción apropiadas, y

2) aislamiento del derivado de pirrolidina obtenido.

Como pudieron establecer los inventores, a partir del derivado de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico y las mono- y/o diaminas, así como amidas grasas, se puede preparar un derivado de pirrolidina de modo ventajoso.

20

El procedimiento según la invención presenta un sinnúmero de ventajas respecto del procedimiento de preparación conocido. De este modo, resulta la preparación según la invención ya a bajas temperaturas, por ejemplo, aproximadamente a $60\text{ }^\circ\text{C}$, y sólo a presión levemente reducida, por ejemplo, a aproximadamente 330 mbar. La duración de la preparación también es extremadamente corta y es de aproximadamente 60 min. La preparación es así más rápida, más cuidadosa y más eficaz energéticamente que en los procedimientos habituales.

25

Además, la preparación según la invención se produce con menos reacciones colaterales. La pureza del producto de reacción se incrementa de esta manera.

En el procedimiento según la invención, no se produce agua durante la reacción de síntesis que se tendría que separar en forma costosa con un separador de agua en la posterior purificación.

30

El procedimiento de preparación moderado según la invención permite también utilizar derivados vulnerables de alquilo C_{2-22} , por ejemplo, con ácidos grasos insaturados para la síntesis. Se pueden generar otros derivados activos con otro espectro de acción y ampliar así el área de aplicación de los derivados de pirrolidina.

El procedimiento de preparación según la invención permite, además, realizar modificaciones específicas de las sustancias de partida, mediante las cuales se pueden modular la cinética de los principios activos, la dinámica de los principios activos y el rendimiento de los principios activos.

5 Un acoplamiento de grupos funcionales eventualmente dispendioso desde un punto de vista químico con las sustancias de partida se puede realizar previamente en un proceso separado, de modo que también aquí el agente de síntesis vulnerable de los derivados de alquilo C_{2-22} no se expone a un peligro de oxidación y descomposición.

El procedimiento según la invención permite, además, introducir específicamente grupos funcionales que permiten un acoplamiento del principio activo, por ejemplo, en materiales de superficie.

10 Finalmente, el procedimiento según la invención se destaca en comparación con el procedimiento conocido del documento DE 3 410 956 por su bajo costo. Los procedimientos de fabricación tienen lugar a temperaturas esencialmente bajas, lo cual implica una considerable reducción del gasto de producción.

15 Según la invención, se entiende por "derivado de pirrolidina" un derivado que se puede obtener por modificación química de la pirrolidina. En este caso, el derivado presenta antes como después un heterociclo de la pirrolidina. El heterociclo de la pirrolidina puede presentar en distintas posiciones grupos funcionales como, con preferencia, en las posiciones 3 y 4. Un ejemplo de un derivado de pirrolidina es la glucoprotamina.

20 Según la invención, un "derivado" de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico comprende uno de sus derivados que se puede obtener por modificación química. Los derivados presentan tanto antes como después el heterociclo de la pirrolidina, pero se pueden distinguir entre sí en especial en sus radicales alquilo. El heterociclo de la pirrolidina puede presentar en distintas posiciones grupos funcionales como, con preferencia, en las posiciones 3 y 4. Según la invención, tanto el enantiómero S como también el enantiómero R comprende el racemato formado a partir de ellos. El "derivado de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico" comprende, además, un "derivado de éster de ácido 5-oxopirrolidin-2-carboxílico", que también se denomina derivado de éster de piroglutamato.

25 Según la invención, por "condiciones de reacción apropiadas" se entienden aquellas condiciones que permiten una reacción química de los pares de reacción (a) y (b) en un derivado de pirrolidina. Pueden ser determinadas por un experto en la técnica sin más y se pueden regular según los pares de reacción específicos.

Según una realización especial del procedimiento según la invención, el derivado de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico se modifica por acoplamiento de al menos un grupo funcional.

Esta medida tiene la ventaja de que los derivados de pirrolidina se pueden preparar con propiedades específicas. En este caso, son apropiadas para un acoplamiento en particular las posiciones 3 y/o 4 del anillo pirrolidina.

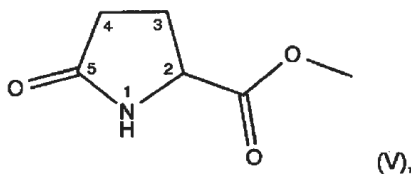
30 En otra realización de la invención, el grupo funcional acoplado al derivado de ácido 5-oxopirrolidin-2-carboxílico se selecciona del grupo que consiste en: grupo OH, grupo SH y grupo fotorreactivo.

35 La fijación de grupos hidroxilo o sulfhidrilo por ejemplo protegidos en el ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico permite el acoplamiento del derivado de pirrolidina en superficies de distintos materiales. Esto permite la utilización de las sustancias activas como revestimiento de superficies. Mediante la fijación de grupos fotorreactivos, se produce una modificación acondicionada de la sustancia activa.

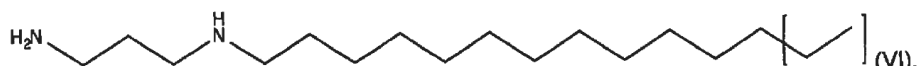
En otra realización de la invención, la diamina N-sustituida y/o monoamina N-sustituida y/o amida grasa N-sustituida en R_4 o R_5 o R_6 presenta un radical alquilo y/o acilo mono- y/o poliinsaturado.

Esta medida tiene la ventaja de que por elección de la longitud de cadena se pueden variar a voluntad las propiedades del derivado de pirrolidina.

40 De acuerdo con una configuración preferida del procedimiento según la invención, el derivado del ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico es un éster metílico del ácido ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con la fórmula V:



en donde también se prefiere que la diamina N-sustituida sea cocospipilén-1,3-diamina con la fórmula VI:

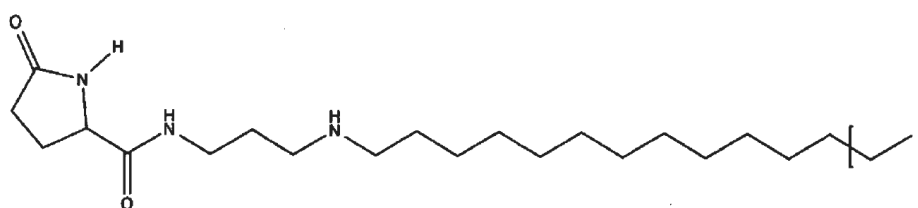


Esta medida tiene la ventaja de que estos pares de reacción se seleccionan como sustancias de partida con las que se realiza una preparación dirigida de glucoprotamina. El éster metílico de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico también se denomina éster metílico de ácido L-piroglutámico. Tiene la fórmula molecular $C_6H_9NO_3$ y presenta un peso molecular de 143,14. El número CAS es: 4931-66-2. La cocospipilen-1,3-diamina también se denomina N-coco-alkiltrimetilendiamina. Con un radical C_{12} tiene la fórmula molecular $C_{15}H_{34}NO_2$ y un peso molecular de 242,27, con un radical C_{14} tiene la fórmula molecular $C_{17}H_{38}N_2$ y un peso molecular de 270,30. El número CAS es: 61791-63-7. La cocospipilen-1,3-diamina es un producto generado a partir de sustancias naturales y por ello, está sujeta a oscilaciones naturales o contiene otros radicales alquilo de cadena corta o cadena larga.

En este caso, se prefiere según la invención que la cocospipilen-1,3-diamina presente aproximadamente 70% en moles de dodecilpropilendiamina y aproximadamente 30% en moles de tetradecilpropilendiamina.

Según conocimientos de los inventores, se logran con esta proporcionalidad *Verhältnismäßigkeit* rendimientos particularmente elevados del derivado de pirrolidina, que son de aproximadamente el 97-99% de la masa teórica.

De acuerdo con una configuración preferida del procedimiento según la invención, en el caso del derivado de pirrolidina preparado se trata de glucoprotamina (N.º CAS 164907-72-6) con la fórmula VII



(VII)

Mediante esta medida, se puede preparar uno de los agentes desinfectantes de superficies más importantes de la práctica clínica diaria de modo ventajoso. La glucoprotamina también se denomina amina, N-alkil C_{12-14} -propilendi-L-glutamato. En la fórmula, el paréntesis simboliza que se puede tratar de radicales alquilo de cadena más larga o más corta, que están en una mezcla. Con un radical C_{12} , la glucoprotamina presenta la fórmula estructural $C_{20}H_{39}N_3O_2$ y el peso molecular 353,55, con un radical C_{14} , la fórmula estructural $C_{22}H_{43}N_3O_2$ y el peso molecular 381,61. La glucoprotamina es comercializada, por ejemplo, por la empresa Ecolab Deutschland GmbH, Düsseldorf.

De acuerdo con una configuración preferida del procedimiento según la invención, la incubación de los pares de reacción se produce a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 100 °C, con preferencia, a aproximadamente 30 °C a aproximadamente 90 °C, con máxima preferencia, a aproximadamente 60 °C.

Esta medida tiene la ventaja de que se opera un gasto energético claramente menor para la preparación del derivado de pirrolidina que en el procedimiento conocido del documento DE 3 410 956. El procedimiento de preparación es así más moderado, energéticamente más eficaz y más económico. Las menores temperaturas evitan, además, la destrucción de grupos alquilo y acilo de cadena larga. Al mismo tiempo, sin embargo, se asegura un rendimiento óptimo.

En este caso, se prefiere según la invención cuando los pares de reacción se incuban durante aproximadamente 10 min. a aproximadamente 100 min., con mayor preferencia, de aproximadamente 30 min. a aproximadamente 90 min., y con máxima preferencia, durante aproximadamente 60 min.

Esta medida tiene la ventaja de que la preparación se efectúa rápidamente y con ello, comparativamente de modo más moderado que en el procedimiento convencional. Tal como han comprobado los inventores, los tiempos preferidos son suficientes para garantizar un rendimiento satisfactorio.

De acuerdo con una configuración preferida del procedimiento según la invención, la incubación de los pares de reacción se produce a una presión de \leq aproximadamente 1 bar, con preferencia, de \leq aproximadamente 800 mbar, con mayor preferencia, de \leq aproximadamente 500 mbar, con mayor preferencia, de \leq aproximadamente 400 mbar, y con máxima preferencia, de aproximadamente 330 mbar.

Como pudieron establecer los inventores, la reducción de la presión por debajo de la presión atmosférica, lleva a un mejor rendimiento, pero en donde no se requiere el suministro de un vacío como en el estado de la técnica.

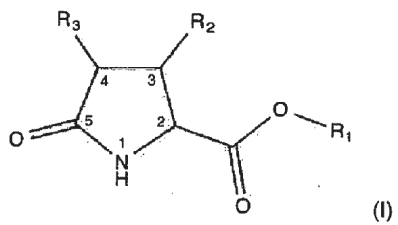
De acuerdo con una configuración preferida del procedimiento según la invención, la relación molar de los pares de reacción (a) a (b) es igual a aproximadamente 1 a aproximadamente 1 a aproximadamente 1 a aproximadamente 2.

Esta medida tiene la ventaja de que, según los conocimientos de los inventores, se pueden lograr en las relaciones molares indicadas rendimientos particularmente buenos del derivado de pirrolidina.

De acuerdo con un perfeccionamiento preferido del procedimiento según la invención, se eliminan los productos secundarios de la reacción producida en la etapa (1) como, por ejemplo, metanol, por ejemplo, por destilación.

Esta medida tiene la ventaja de que las sustancias activas principales o bien el derivado de pirrolidina se obtienen en una forma particularmente pura.

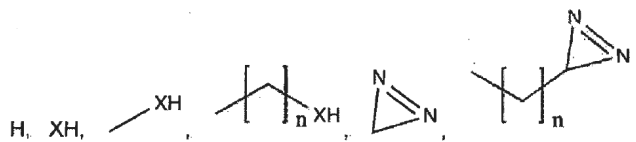
Otro objeto de la presente invención se refiere a un derivado de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con la fórmula I



5 en donde

R₁ es un radical alquilo lineal con C₁-C₆;

R₂ y R₃, en cada caso, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en;

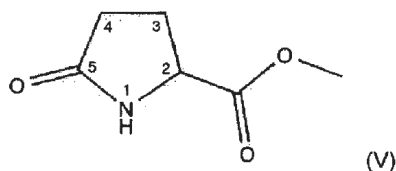


en cada caso, con:

10 n = 0 6, y

X = O o S, preferiblemente de

éster metílico del ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con la fórmula V



como sustancia de partida para la preparación de un derivado de pirrolidina, preferiblemente de glucoprotamina.

15 Los inventores han reconocido que, para la preparación de derivados de pirrolidina, como la glucoprotamina, no se debe partir de la sustancia lineal ácido L-glutámico o sus derivados de éster, sino ventajosamente del derivado ya cíclico de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico. La reacción de síntesis se puede llevar a cabo así a temperaturas claramente más bajas, mayor presión y en menor tiempo. Además, el derivado de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico se puede modificar sin más previamente en un proceso separado y, así, se pueden preparar los derivados de
20 pirrolidina con las propiedades deseadas.

Las características, propiedades, ventajas y perfeccionamientos del procedimiento según la invención rigen para el uso según la invención de modo concordante.

Se entiende que las características previamente mencionadas y que se han de explicar más adelante no sólo se pueden usar en la combinación indicada en cada caso, sino también en otras combinaciones o solas, sin apartarse
25 del marco de la presente invención.

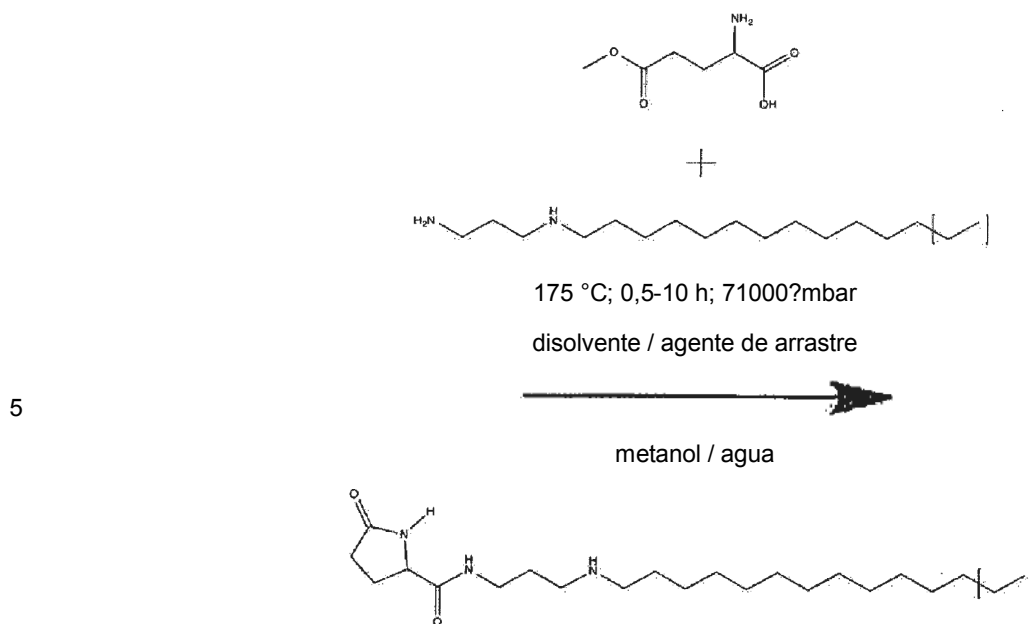
La presente invención se explica más por medio de ejemplos de realización, a partir de los que resultan otras características, propiedades y ventajas. Los ejemplos de realización son puramente ilustrativos y no limitan el alcance de la invención.

Ejemplos de realización

30 1. El conocido procedimiento de preparación de glucoprotamina

El procedimiento de preparación anterior del derivado de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico glucoprotamina se

describe en el documento DE 3 410 956 y se representa esquemáticamente a continuación.



Esquema 1: preparación de glucoprotamina en el estado de la técnica, por ejemplo, documento DE 3 410 956.

10 Luego se hace reaccionar el ácido L-glutámico lineal con cocopropilen-1,3-diamina a altas temperaturas de hasta 175 °C y largos tiempos de reacción de hasta 10 horas. El agua se separa por medio de un separador de agua al vacío. Para ello, se usa como disolvente y agente de arrastre el alcohol i-amílico.

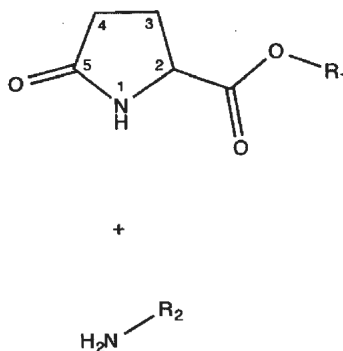
2. El procedimiento de preparación según la invención

La reacción tiene lugar con las sustancias de partida

15 I. derivados de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico (preferiblemente el enantiómero S, pero también el enantiómero R o racemato) y

II. monoaminas N-sustituidas (2.3) y/o diaminas (2.2) y/o amidas grasas (2.3).

2.1 Reacción de derivados de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con monoaminas N-sustituidas



Definición de los radicales:

20 R_1 = radical alquilo lineal con C_{1-6} ; con preferencia, C_1 ;

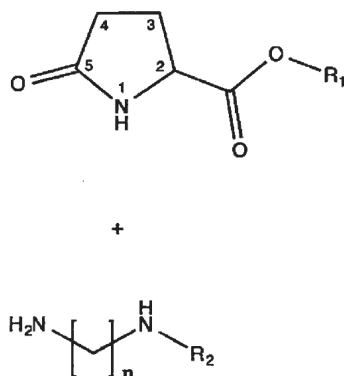
R_2 = radical alquilo lineal con la longitud de cadena C_{2-22} , en donde aquí están incluidos los radicales alquilo mono- y poliinsaturados.

Esquema 2: reacción de derivados de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con monoaminas N-sustituidas

La reacción requiere únicamente una temperatura preferida de 60 °C, un tiempo de reacción preferido de 60 min. y

una presión preferida de 300-350 mbar. El metanol se destila.

2.2 Reacción de derivados de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con diaminas N-sustituidas



Definición de los radicales:

5 n = 1-6

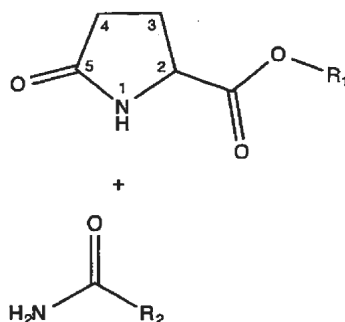
R₁ = radical alquilo lineal con C₁₋₆; con preferencia,

R₂ = radical alquilo o acilo lineal con la longitud de cadena C₂₋₂₂, en donde aquí están incluidos los radicales alquilo y acilo mono- y poliinsaturados.

Esquema 3: reacción de derivados de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con diaminas N-sustituidas

10 La reacción requiere únicamente una temperatura preferida de 60 °C, un tiempo de reacción preferido de 60 min. y una presión preferida de 300-350 mbar. El metanol se destila.

2.3 Reacción de derivados de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con amidas grasas N-sustituidas



R₁ = radical alquilo lineal con C₁₋₆; con preferencia, C₁

15 R₂ = radical alquilo lineal con la longitud de cadena C₂₋₂₄, en donde aquí están incluidos radicales alquilo mono- y polisustituidos.

Esquema 4: Reacción de derivados de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con amidas grasas N-sustituidas

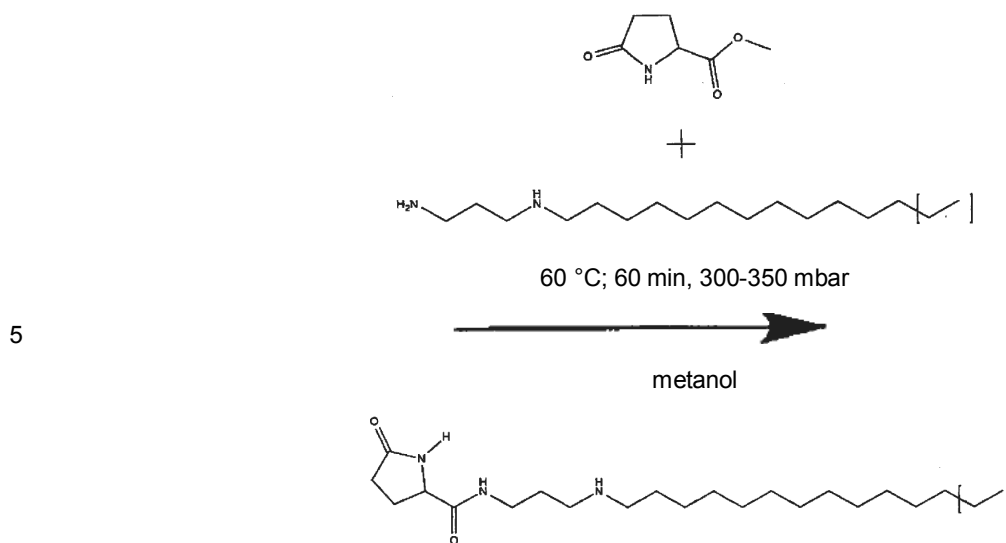
La reacción requiere únicamente una temperatura preferida de 60 °C, un tiempo de reacción preferido de 60 min. y una presión preferida de 300-350 mbar. El metanol se destila.

20 3. Síntesis de glucoprotamina según la invención

3.1 Descripción general

25 Las dos sustancias activas comprendidas por el principio activo glucoprotamina amida de ácido N-3-(dodecilamino)propil-(2S)-pirrolidin-5-oxo-carboxílico y amida del ácido N-3-(tetradecilamino)propil-(2S)-pirrolidin-5-oxo-carboxílico se producen en un procedimiento según la invención no por reacción de la sustancia de partida lineal ácido L-glutámico o sus derivados de éster y la mezcla de aminas grasas dodecil-/tetradecilpropilendiamina, también denominada cocospropilen-1,3-diamina, sino por reacción del producto de partida ya cíclico éster metílico de ácido 5-oxopirrolidin-2(S)-carboxílico, que también se denomina éster metílico del ácido L-piroglutámico, con

cocospropilen-1,3-diamina a sólo aproximadamente 60 °C, aproximadamente 60 min. y aproximadamente de 300 a 350 mbar bajo destilación del metanol.



Esquema 5: síntesis de glucoprotamina de éster metílico de ácido 5-oxo-pirrolidin-2(S)-carboxílico y cocospropilen-1,3-diamina

10 3.2 Material y método

251 g (1 mol) de cocospropilen-1,3-diamina (N.º de CAS 6171-63-7) (70% en moles de dodecilpropilendiamina, 30% en moles de tetradecilpropilendiamina) se fundieron a 60 °C en baño de agua. Luego se añadieron 143,14 g (1 mol) de éster metílico de ácido 5-oxo-pirrolidin-2(S)-carboxílico y se hicieron reaccionar a presión reducida de 330 mbar en el evaporador rotativo durante 1 hora a 60 °C. El metanol producido en la reacción (32 g) se destiló. El producto de reacción era líquido viscoso a 60 °C y se solidificó a temperatura ambiente en una masa de color beige amarillento en forma de cera. La temperatura de fusión del producto de reacción es de 60-70 °C.

15 3.3 Análisis del producto de síntesis

El análisis del producto sintetizado confirma la sustancia glucoprotamina. Los resultados de la espectrometría de masa de alta resolución dieron una discrepancia en masa de la sustancia de ensayo de sólo 0,01 a 0,04 ppm de las masas teóricas de $[M+H]^+ = 253$ g/mol de amida de ácido 3-(dodecilamino)propil-(2S)-pirrolidin-5-oxo-carboxílico y $[M+H]^+ = 286$ g/mol de amida de ácido N3-(tetradecilamino)propil-(2S)-pirrolidin-5-oxo-carboxílico.

Un análisis estructural de 1H y ^{13}C -RMN mostró una concordancia con los espectros teóricos pronosticados (Scifinder/ChemDraw 13.0).

20 4. Modificación de las sustancias de partida

25 El nuevo procedimiento de preparación permite, en virtud de sus condiciones de reacción moderadas, el uso de cadenas de carbono largas y/o insaturadas y así vulnerables, sin que haya peligro de una descomposición u oxidación en el marco de una reacción de síntesis. Además, se pueden usar en el nuevo procedimiento de preparación ya previamente sustancias de partida "químicamente confeccionadas". También son posibles reacciones químicas costosas sin influir sobre la reacción de síntesis.

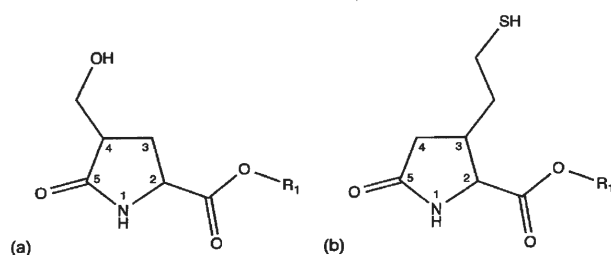
30 Las sustancias de partida derivados de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico y derivados de monoaminas, diaminas y amida grasas N-sustituidas se deben modificar con el objeto de influir sobre la cinética del principio activo, la dinámica del principio activo y el rendimiento del principio activo de los productos de síntesis.

4.1 Modificación de los derivados de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico

35 La sustancia de partida ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico se puede modificar en las posiciones 3 y 4 del anillo pirrolidina. Los ejemplos se han de mencionar en los puntos 4.1.1 y 4.1.2.

4.1.1 Fijación de grupos para el acoplamiento con materiales de superficie

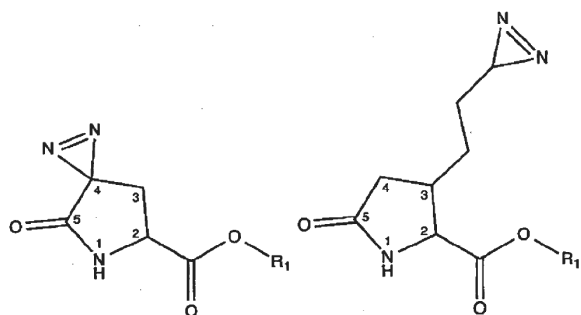
La fijación, por ejemplo, de grupos protegidos de hidroxilo o sulfhidrilo a las posiciones 3 y/o 4 del anillo pirrolidina permiten el acoplamiento de la sustancia activa a superficies de distintos materiales. Esto permite el uso de los principios activos preparados como revestimiento de superficies.



Esquema 6: Modificación del derivado de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico por fijación de (a) grupos hidroxilo y/o (b) sulfhidrilo. Se muestra el ejemplo de un grupo hidroxilo en la posición 4 y un grupo sulfhidrilo en la posición 3. R₁ representa un radical alquilo lineal con C₁₋₆; con preferencia, C₁.

- 5 4.1.2 Fijación de grupos funcionales que permiten una modulación o una fijación, activación o inactivación acondicionada del principio activo

La fijación, por ejemplo, de grupos fotorreactivos puede permitir una modificación acondicionada de la sustancia activa.

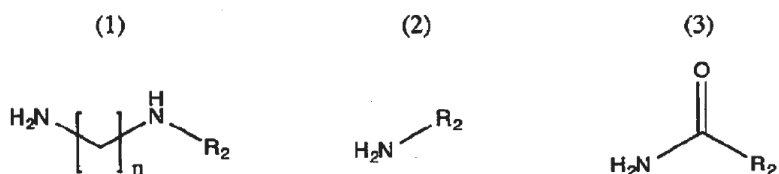


- 10 Esquema 7: modificación del derivado de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico por fijación de grupos fotorreactivos. Se muestran dos ejemplos en la posición 3 y en la posición 4. R₁ representa un radical alquilo lineal con C₁₋₆; con preferencia, C₁.

4.2 Modificación de los derivados de monoaminas, diaminas, amidas grasas N-sustituidas

- 15 El procedimiento de preparación según la invención permite también, por ejemplo, el uso de radicales alquilo de distintas longitudes de cadena o también en estado insaturado. Una modificación de la longitud de cadena puede llevar a un perfil de principio activo modificado.

(1) Diaminas, (2) monoaminas, (3) amidas grasas



con R₂ =

- 20
- radical alquilo lineal con una longitud de cadena de C₂₋₂₂
 - radicales alquilo mono- y/o poliinsaturados
 - en caso de (1), también radicales acilo mono- y/o poliinsaturados
 - n = 1-6

Esquema 8: representación de grupos monoamina, diamina y amida grasa modificados

- 25 5. Conclusión

Los inventores proporcionan por primera vez un procedimiento para la preparación de derivados de pirrolidina, como

la glucoptamina, que en comparación con el procedimiento convencional, es rápido, moderado y energéticamente eficaz. La preparación se realiza con pocas reacciones secundarias y no requiere costosas etapas de purificación. En el procedimiento según la invención, se pueden incorporar dirigidamente grupos activos en los derivados de pirrolidina, sin que sean destruidos por las condiciones de reacción. Más allá de ello, el nuevo procedimiento es particularmente económico.

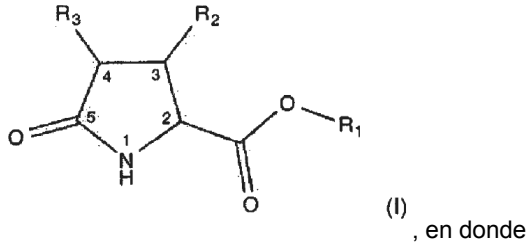
5

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un derivado de pirrolidina, que presenta las siguientes etapas:

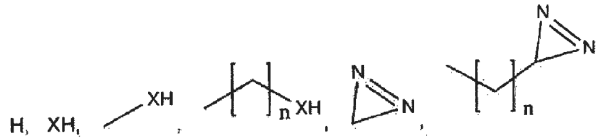
1) incubación de los pares de reacción

a) derivado de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con la fórmula I



R₁ es un radical alquilo lineal con C₁-C₆;

R₂ y R₃ en cada caso, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en:



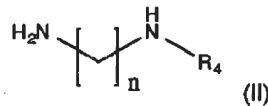
en cada caso, con:

n = 0 - 20, y

X = O o S, y

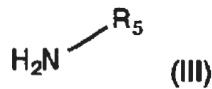
b) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

diamina N-sustituida con la fórmula II



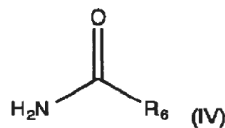
en donde R₄ es un radical alquilo o acilo lineal con C₂ a C₂₂, y n = 1 a 6, y

monoamina N-sustituida con la fórmula III



en donde R₅ es un radical alquilo o acilo lineal con C₂ a C₂₂, y

amida grasa N-sustituida con la fórmula IV



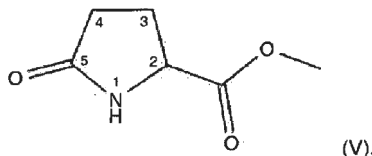
en donde R₆ es un radical alquilo lineal con C₂ a C₂₄,

en condiciones de reacción apropiadas, y

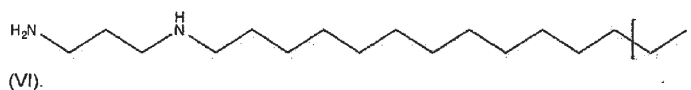
2) aislamiento del derivado de pirrolidina obtenido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la diamina N-sustituada y/o monoamina N-sustituada y/o amida grasa N-sustituada presenta en R₄ o R₅ o R₆ un radical alquilo y/o acilo mono- y/o poliinsaturado.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que el derivado de ácido 5-oxopirrolidin-2-carboxílico es un éster metílico del ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con la fórmula V

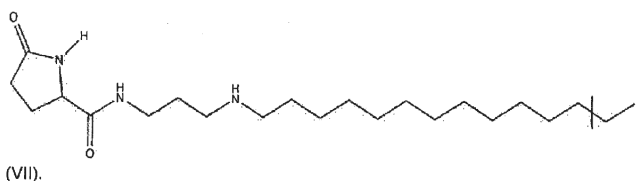


5 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la diamina N-sustituada es cocospipilen-1,3-diamina con la fórmula VI:



10 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por que la cocospipilen-1,3-diamina presenta el 70% en moles de dodecilpropilendiamina y el 30% en moles de tetradecilpropilendiamina.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el derivado de pirrolidina es glucoprotamina con la fórmula VII:



15 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que las condiciones de reacción comprenden una temperatura de incubación de 10 °C a 100 °C, preferiblemente de 30 °C a 90 °C, con máxima preferencia, de 60 °C.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que las condiciones de reacción comprenden un tiempo de incubación de 10 min a 100 min, preferiblemente de 30 min a 90 min, con máxima preferencia, de 60 min.

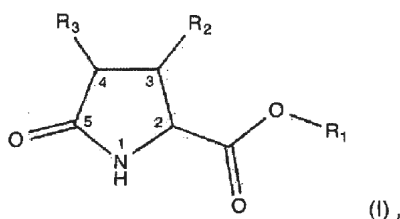
20 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que las condiciones de reacción comprenden una presión de 1 bar, preferiblemente de ≤ 800 mbar, con mayor preferencia, de ≤500 mbar, con mayor preferencia, de ≤400 mbar, y con máxima preferencia, de 330 mbar.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la relación molar de los pares de reacción (a) a (b) es igual a 1 a 1 hasta 1 a 2.

25 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se eliminan los subproductos de reacción producidos en la etapa (1).

12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado por que el subproducto de reacción comprende metanol que se elimina por destilación.

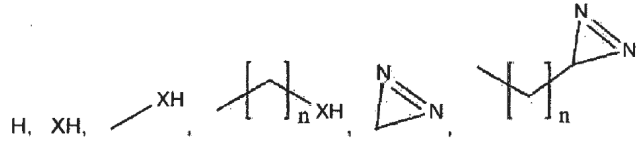
13. Uso de un derivado de ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con la fórmula I



30 en donde

R₁ un radical alquilo lineal con C₁-C₆;

R₂ y R₃ en cada caso, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo que consiste en:



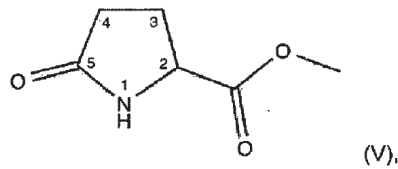
en cada caso, con:

5 n = 0 6, y

X = O o S,

preferiblemente, de

éster metílico del ácido 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico con la fórmula V



10 como sustancia de partida para la preparación de un derivado de pirrolidina, preferiblemente del principio activo glucoprotamina comprendida bajo las dos sustancias activas amida del ácido N-3-(dodecilamino)propil-(2S)-pirrolidin-5-oxo-carboxílico y amida del ácido N-3(tetradecilamino)propil(2S)-pirrolidin-5-oxo-carboxílico.