

RB.



Int. Cl.²: C07D

424332

PATENTE DE INVENCION

a favor de

D. JOSE M^o ESPINOS TAYA y D. JOSE ANTONIO BOFILL AUGE,
de nacionalidad española, domiciliados en Barcelona,
calle Porvenir n^o 49 y Balmes n^o 249 respectivamente.

por

"Procedimiento para la preparación de una pirrolidona
N-sustituída".

-----OO-----

Memoria descriptiva

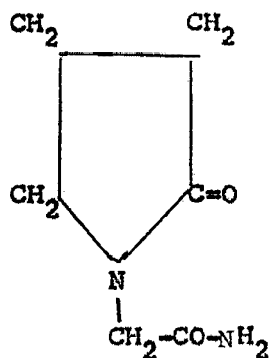
Esta Patente de Invención tiene por objeto
un nuevo procedimiento para la preparación de una pi-

**POOR
QUALITY**



rolidona N-substituida denominada 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida, cuya formula desarrollada es

5



10

Esta substancia está dotada de notables propiedades terapéuticas caracterizadas por una acción selectiva sobre el córtex cerebral, con efectos activadores, protectores y restauradores en la célula nerviosa.

15

Este nuevo procedimiento se distingue por la sencillez de su técnica, la excelente calidad de las substancias intermedias y final y el ventajoso precio de la 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida resultante.

20

En este procedimiento se parte de la 1-clorometil-2-pirrolidona obtenida por reacción de la 1-hidroximetil-2-pirrolidona y cloruro de tionilo. Se trata aquella substancia con cianuro de cobre en disolvente apropiado; se evapora éste y destila al vacío el 2-oxo-1-pirrolidinilacetonitrilo resultante.

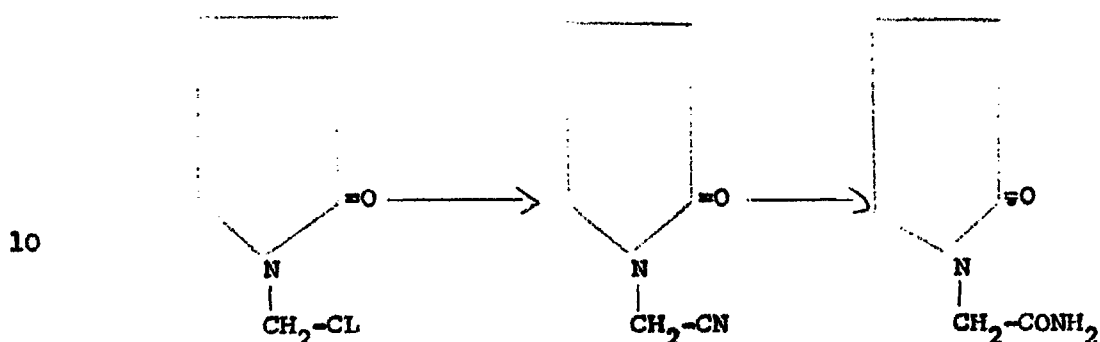
25

Luego se hidroliza parcialmente este nitrilo en las condiciones adecuadas para que la hidrólisis dé lugar precisamente a la 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida y no al ácido correspondiente. Y esto se consigue con el empleo de una resina de intercambio iónico que detiene



la hidrólisis en el grado deseado sin precauciones especiales y con una substancia resultante de pureza absoluta.

5 El proceso puede representarse por el siguiente esquema:



15 Para facilitar la comprensión de la Patente y sin que ello pueda considerarse, en modo alguno, limitación de su alcance, se da como ejemplo la siguiente preparación.

EJEMPLO
=====

Preparación de la 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida.

20 a) 2-oxo-1-pirrolidinilacetonitrilo.

En un balón de 10 litros sumergido en un baño de hielo y provisto de agitación y termómetro, se ponen 350 ml. (4,85 moles) de cloruro de tionilo disueltos en 350 ml. de dioxano. La solución se enfría a 0° y manteniendo la mezcla reaccionante a una temperatura inferior a 5°C, se añade en el transcurso de tres horas, una solución de 510 gr. (4,45 moles) de 1-hidroximetil-2-pirrolidona en 6,5 litros de dioxano; luego se destila el dió

25



xano y queda como residuo la 1-clorometil-2-pirrolidona en forma de un aceite amarillo-anaranjado que pesa unos 665 gr.

5 A este aceite se añaden 4,5 litros de dioxano y 450 gr. de cianuro de cobre y se calienta a reflujo la mezcla, durante tres horas. Se deja enfriar y filtra. Se separa el dioxano de la solución, a presión reducida; luego se destila el residuo recogándose la fracción que pasa entre 130° y 155°C. a 1-2 mm.

10 Se obtiene un aceite incoloro que al enfriar da unos 365 gr. de 2-oxo-1-pirrolidinilacetonitrilo crudo en forma de sólido blanco cristalino.

b) 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida.

15 Se disuelven 248 gr. (2 moles) de 2-oxo-1-pirrolidinilacetonitrilo crudo en 2 litros de agua, se añaden 600 ml. de LEWATITE M 504, se hierve a reflujo la mezcla durante dos horas, se deja enfriar, se filtra y lava con agua la resina, y se lleva a sequedad la solución acuosa obtenida. El residuo se trata con 1 litro de isopropanol con lo que se separa la 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida muy pura, en forma de sólido cristalino que filtrado y secado pesa unos 192 gr. y funde a 151 - 152°C.

25

N O T A

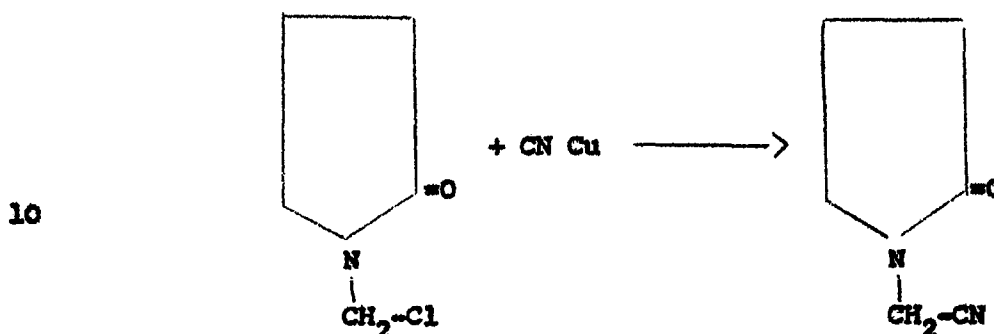
Se reivindica como objeto de la presente Pa
tente de Invención:

1.- Procedimiento para la preparación de una

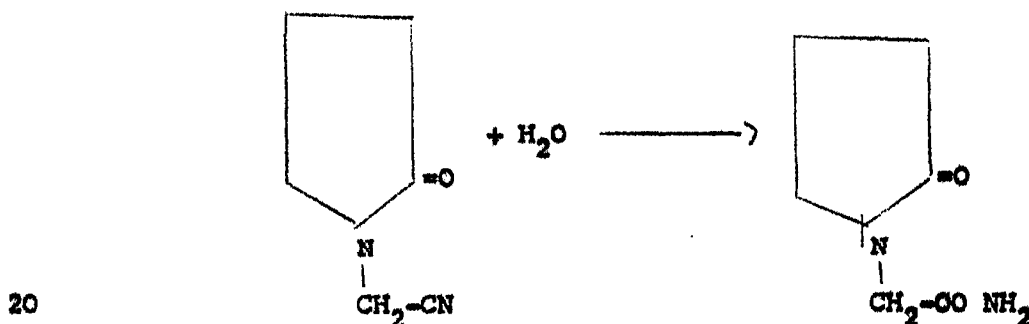


pirrolidona N-substituida denominada 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida caracterizado por el siguiente proceso:

- a) Reacción de 1-clorometil-2-pirrolidona con cianuro de cobre en un disolvente adecuado y en condiciones apropiadas, obteniéndose el 2-oxo-1-pirrolidinilacetonitrilo:



- b) Hidrólisis parcial de este nitrilo en solución acuosa y en presencia de una resina de intercambio iónico, obteniendo la 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida:



- 2.- Procedimiento para la preparación de una pirrolidona N-substituida denominada 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida según la reivindicación anterior caracterizado por realizar la reacción de 1-cloro-metil-2-pirrolidona y el cianuro de cobre en un disolvente orgánico en presencia o ausencia de catalizadores, coadyuvantes y diluyentes orgánicos o inorgánicos.
- 25



3.- Procedimiento para la preparación de una pirrolidona N-sustituída denominada 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida según la reivindicación primera, caracterizado por realizarse la hidrólisis parcial de 2-oxo-1-pirrolidinilacetonitrilo en solución acuosa y en presencia de una resina de intercambio iónico, a una temperatura comprendida entre los 50° y la de ebullición de la solución y en ausencia de cualquier otro reactivo.

4.- Procedimiento para la preparación de una pirrolidona N-sustituída.

Esta memoria consta de seis hojas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 7 MAR. 1974

P.A.

JOAQUIN BOLIBAR
P. P.