

436745

C.07D 207/26// P.614

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

a favor de Don Jorge BAIG PELEGRI, de nacionalidad española, residente en Tarrasa (Barcelona), calle Martínez Anido, 33, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN DERIVADO HETEROCÍCLICO".

- . -

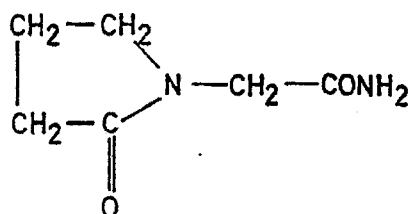
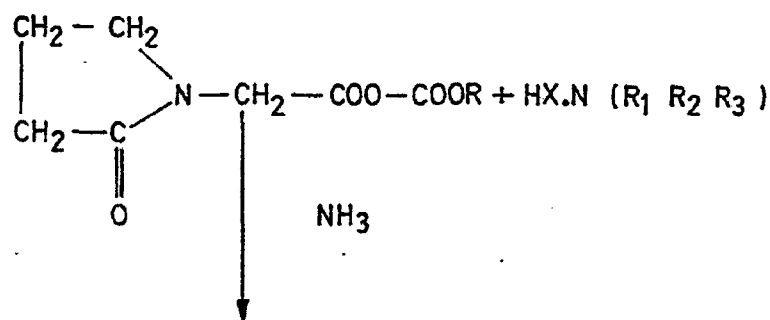
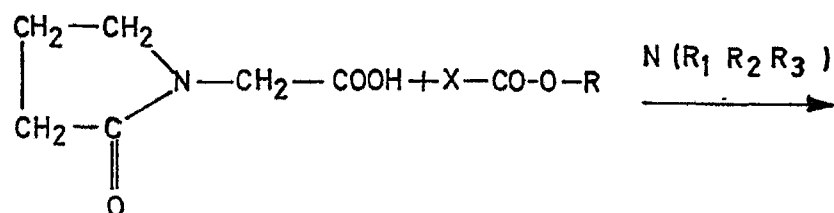
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico de la 2-pirrolidona acetamida, compuesto de síntesis activador específico del sinergismo y del metabolismo del córtex cerebral que introduce una nueva clase de medicamentos, los nootropos.

El procedimiento para la obtención del derivado heterocíclico, objeto de la presente invención, consiste en hacer reaccionar el ácido 2-pirrolidona acético con un compuesto de fórmula general X-CO-O-R, en la que X es un

5. halógeno y R representa un grupo alquilo (lineal o ramificado) de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo arilo (sustituido o no), en un medio disolvente inerte, en presencia de una amina terciaria, haciendo reaccionar seguidamente con amoniaco "in situ" el anhídrido mixto intermedio formado y aislando el producto deseado por los métodos usuales.

Las reacciones químicas que tienen lugar en dicho procedimiento, se pueden esquematizar de la manera siguiente, en dos fases:



En la fase I, entre los compuestos de fórmula general X-CO-O-R se utilizan de preferencia aquéllos en que el halógeno X es el cloro. Asimismo, entre los compuestos indicados se utilizan además, de preferencia, aquéllos en que R representa un grupo alquilo de número de átomos de carbono reducido (en particular el radical etilo) o bien un grupo arilo poco sustituido (en particular el radical bencilo). Es aconsejable usar estos reactivos con un ligero exceso respecto al ácido 2-pirrolidona acético según la relación 1:1 de la reacción estequiométrica.

5.

10.

El medio reaccional consiste en un disolvente tal como acetona, benceno, éter etílico, cloruro de metileno o sus mezclas (de preferencia la acetona).

15.

Como amina terciaria se escoge de preferencia aquélla que da con el haluro de hidrógeno HX formado en la reacción, una sal insoluble (de preferencia trietilamina, piridina y N,N-dimetilanilina) en el disolvente escogido. En efecto, en este caso se separa la sal de amina, antes de proseguir el proceso, por simple filtración o centrifugación. Se considera ventajoso el empleo de la relación molar 1:1 con respecto al ácido 2-pirrolidona acético.

20.

25.

En la fase II, la solución anterior, que contiene el anhídrido mixto formado, se pone en contacto con el amoníaco, de preferencia disuelto en algún disolvente. Es aconsejable el uso de la propia solución filtrada, procedente de la fase I por lo cual se hace pasar una corriente de amoniaco gas, se elimina luego el disolvente por destilación y se recupera la sustancia deseada a partir del producto pas-

5. toso restante por cristalización en un disolvente adecuado (por ejemplo isopropanol). También se puede utilizar en la fase II una solución amoniacal acuosa fría, sobre la que se vierte la solución filtrada de la fase I; una vez eliminado todo el disolvente se procede a la recuperación de la amida buscada por cristalización.

10. Si bien la cantidad de amoniaco necesario para la reacción es de 1 mol por cada mol de ácido 2-pirrolidona acético utilizado, es preferible emplear un exceso importante de dicho reactivo.

15. Ambas fases del proceso se realizan a temperaturas comprendidas entre -20° y $+60^{\circ}$ C. La elección de la temperatura óptima de reacción depende fundamentalmente del halocarbonato, del disolvente y del exceso de amoniaco escogidos.

El producto obtenido según el proceso indicado puede purificarse normalmente por recristalización en un disolvente, por ejemplo un alcohol inferior o una cetona.

20. A título ilustrativo y no limitativo, del procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos prácticos.

EJEMPLO 1.

25. A una solución, previamente enfriada a 0° C, de 14,3 g (0,1 mol) de ácido 2-pirrolidona acético y 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina en 100 ml de acetona anhidra se añaden, en unos 5 minutos, 10,5 ml (0,1 mol + un 5% en exceso) de cloroformiato de etilo, con buena agitación y se deja en estas condiciones durante 15 minutos.

Se separa por filtración el clorhidrato de trietilamina formado y se pasa a través de la solución cetónica, filtrada, una corriente de amoníaco gas durante 3 horas a temperatura ambiente. Se procede seguidamente a evaporar bajo presión reducida toda la acetona. El producto

5. pastoso resultante se lava con 100 ml de benceno con lo que aparece un sólido cristalino que se filtra, se lava repetidas veces con benceno y se seca.

Se obtienen 11,4 g (80,3% de rendimiento) de 2-

10. -pirrolidona acetamida técnica.

El producto se recristaliza en isopropanol, obteniéndose 8,5 g (74,5% de rendimiento) de 2-pirrolidona acetamida en forma de cristales incoloros, de punto de fusión 151,5-152,5°C, soluble en agua en un 25%, soluble en metanol, etanol, cloroformo; moderadamente soluble en isopropanol y acetona; debilmente soluble en benceno.

15.

En análisis de la fórmula $C_6H_{10}N_2O_2$ (P.M. = 142,1)

% calculado : C 50,71 H 7,09 N 19,72

% hallado : C 50,78 H 7,11 N 19,69

El espectro infrarrojo (pastilla de K Br) presenta las bandas siguientes: 3340, 3170, 1690, 1655, 1490, 1465, 1450, 1415, 1310, 1290, 1030, 615, 510, 395 cm^{-1} entre las más significativas y características.

20.

EJEMPLO 2.

Operando tal como se ha descrito en el ejemplo anterior y partiendo asimismo de 14,3 g de ácido 2-pirrolidona acético 10,1 g de trietilamina y 10,5 ml de clorformiato de etilo, en 100 ml de acetona, pero empleando

25.

- 100 ml de solución acuosa amoniaca concentrada y operando en todo el proceso entre -5°C y 0°C , se obtienen 11,6 g (83,1% de rendimiento) de 2-pirrolidona acetamida técnica. Por cristalización en isopropanol se obtienen 8,6 g (74,1 % de rendimiento) de 2-pirrolidona acetamida de las mismas ca
5. racterísticas del producto obtenido en el ejemplo I.

- Serán independientes del objeto de la invención los detalles accesorios y demás características que no alteren la esencialidad de la invención, como los medios y aparatos utilizados en la puesta en práctica de la misma, por
10. quedar todo ello comprendido en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

- . -

N O T A

- Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:
15. 1. Procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico, caracterizado porque se hace reaccionar, el ácido 2-pirrolidona acético con un compuesto de fórmula general X-CO-O-R , en el que X es un halógeno y R representa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 8 átomos de car
20. bono, o un grupo arilo eventualmente sustituido, en un medio disolvente inerte, en presencia de una amina terciaria, haciendo reaccionar seguidamente "in situ" el anhídrido mixto intermedio formado con el amoniaco y aisando el producto

deseado.

2. Procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico, según la reivindicación anterior, caracterizado porque el halógeno X en el reactivo de fórmula general X-CO-O-R es el cloro.
5. 3. Procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico, según la reivindicación 1, caracterizado porque el radical R en el reactivo de fórmula general X-CO-O-R, es un grupo etilo o bencilo.
10. 4. Procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico, según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque como halocarbonato se utiliza de preferencia el cloroformiato de etilo.
15. 5. Procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico, según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente inerte se emplea la acetona.
20. 6. Procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico, según la reivindicación 1, caracterizado porque como amina terciaria se emplea trietilamina, piridina o N,N-dimetilaminilina.
7. Procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico, según la reivindicación 1, caracterizado porque el amoniaco empleado en la reacción se incorpora en forma gaseosa.
25. 8. Procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico, según las reivindicaciones 1, 5 y 7, caracterizado porque la reacción entre el anhídrido mixto intermedio y el amoniaco se realiza en el mismo medio reac-

cional empleado para la obtención de dicho anhídrido mixto.

9. Procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico, según la reivindicación 1, caracterizado porque el amoniaco empleado en la reacción está disuelto en agua.

5.

10. Procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico, según las reivindicaciones 1 y 7 a 9, caracterizado porque la cantidad de amoniaco utilizado representa un gran exceso respecto a la estequiometría de la reacción.

10.

11. Procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico, según la reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura del proceso está comprendida entre -20° y $+60^{\circ}\text{C}$.

15.

12. Procedimiento para la obtención de un derivado heterocíclico.

La presente memoria descriptiva consta de ocho hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 31 de marzo de 1975

Jorge BAIG PELEGRÍ

p.a.

