



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 444.954	10 A 1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 6-2-76	

P.- 62.361

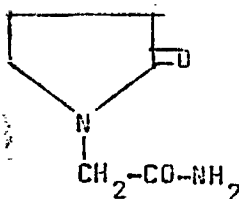
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
31 NUMERO 75/0336	32 FECHA 7-2-75	33 PAIS Finlandia
COTD 207/20, A61K 31/40		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL COTD; A61K	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA 2-OXO-1-PIRRO LIDINACETAMIDA"		
71 SOLICITANTE (S) MEDIPOLAR OY.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Oulu, Finlandia.		
72 INVENTOR (ES) Ulf Wennström		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

CONCEDIDA
14 ENE. 1977

P.- 62.361

1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento
de preparación de una lactama terapéuticamente valiosa,
la 2-oxo-pirrolidinacetamida o piracetam que tiene la
fórmula



10

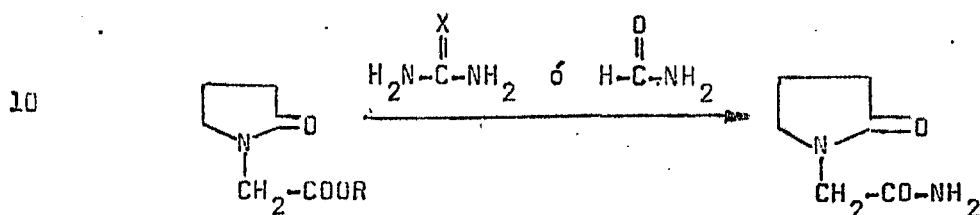
El piracetam es uno de los denominados tónicos ce-
rebrales que se usa, por ejemplo, en los mareos de los
viajes y en la terapéutica de enfermedades locomotoras,
15 de la hipertensión y de la epilepsia. También se usa am-
pliamente en geriatría para mejorar la actividad cere-
bral. El uso del piracetam es, por tanto, muy amplio y
la toxicidad es baja.

20 La preparación del piracetam ha sido descrita con
anterioridad, por ejemplo en la Patente Finlandesa. Nº
45.446, en donde se prepara o a partir del éster corres-
pondiente y amoníaco, o haciendo reaccionar una sal me-
tálica de 2-oxo-pirrolidina con cloroacetamida.

25 Ningún otro procedimiento para la preparación de
esta sustancia ha sido descrito en la bibliografía.

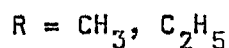
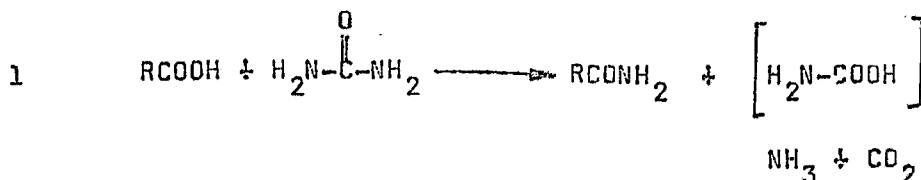
1 Conforme a la presente invención puede prepararse
 piracetam con buen rendimiento haciendo reaccionar el
 ácido 2-oxo-1-pirrolidinacético o su éster con un com-
 5 puesto seleccionado del grupo que consiste en urea, --
 tiourea o formamida.

La reacción puede presentarse por el esquema si-
 guiente:



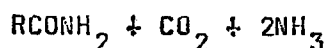
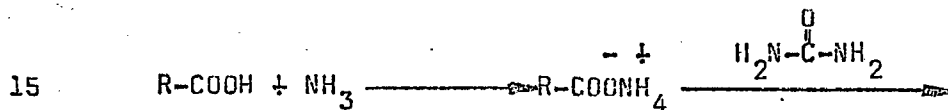
15 en donde R es H o un grupo alcohilo inferior y X es O
 ó S.

Es sabido, según la bibliografía, que pueden prepa-
 rarse amidas de ácidos carboxílicos alifáticos partien-
 do del ácido carboxílico correspondiente y urea (por -
 ejemplo, C.R. Moller: Chemistry of Organic Compounds, -
 20 tercera edición, 1965, página 268, y A.I. Vogel: A . - -
 textbook of practical organic chemistry, tercera edición,
 1965, página 401), según la reacción siguiente:



El ácido carbámico formado en la reacción se descompone en amoníaco y dióxido de carbono. El amoníaco formado puede reaccionar posteriormente con el ácido libre de la mezcla y formar la sal amónica. Bajo las condiciones de la reacción, la sal amónica, también, reaccionar con urea para formar la amida, dióxido de carbono y amoníaco:

10



20 Las referencias de la bibliografía antes citadas se refieren a la reacción de ácidos alifáticos, principalmente ácidos acético y propiónico, con urea. Ahora se ha encontrado que esta reacción puede aplicarse sorprendentemente bien también a la preparación de acetamida sustituida por un grupo heterocíclico, a saber la

25

1 2-oxo-1-pirrolidinacetamida. En lugar de urea tam-
bién puede usarse tiourea, hecho que no había sido
mencionado anteriormente en la bibliografía.

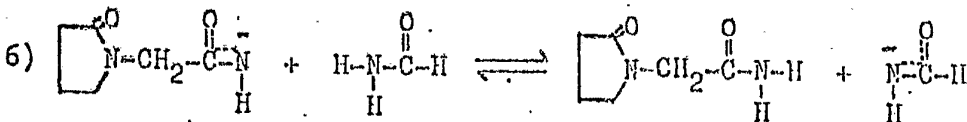
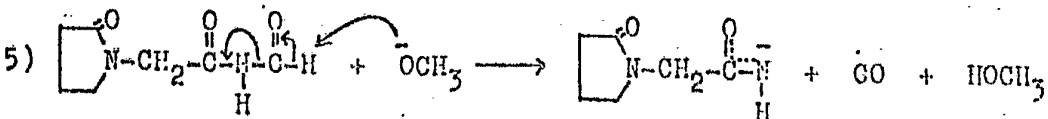
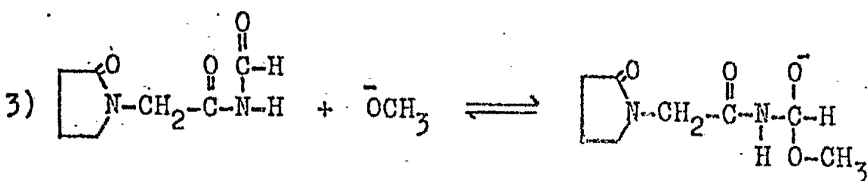
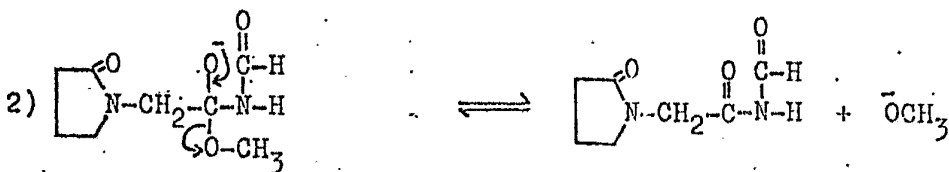
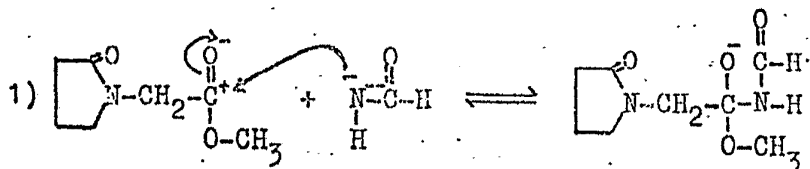
5 La reacción del éster correspondiente con urea
y tiourea fue examinada también, pero no tuvo lugar
reacción.

De acuerdo con el presente invento la 2-oxo-1-
-pirrolidinacetamida también se obtiene cuando se -
hace reaccionar un éster del ácido 2-oxo-1-pirrolidi
10 nacético con formamida.

La formación de la amida a partir de ésteres -
de ácidos carboxílicos alifáticos y formamida, cata
lizada por iones metóxido, ha sido descrita con an-
terioridad en la bibliografía (Beckwith A.L.J.: The
15 Chemistry of Amides, Ed. J. Zabicky, Capítulo 2, -
Intersc. Pub., Londres, 1970, página 105).

Se encontró que la reacción de éster del ácido
2-oxopirrolidinacético y la formamida, ocurría en
algún grado sin emplear catalizador. En presencia de
20 cantidades catalíticas de iones metóxido la reacción
transcurría fácilmente y la temperatura podía mante-
nerse notablemente inferior que cuando no se emplea-
ba catalizador.

El mecanismo de reacción es probablemente el si
25 guiente:



1 Según las fórmulas anteriores puede apreciarse
que la etapa 6 describe el anión amida. Por tanto só
lo es necesaria una cantidad catalítica de metóxido
de sodio. En las etapas 4 y 5 se forman como subpro-
5 ductos formiato de metilo y metanol. El formiato de
metilo ha sido aislado e identificado a partir de la
mezcla de reacción, lo que prueba que es plausible el
mecanismo de reacción presentado.

10 El procedimiento de la invención tiene la ventaja
de que los componentes de la reacción, urea, tiourea,
formiato amónico y formamida, son fáciles de manejar.
La preparación, también a gran escala, es por tanto,
realizable con facilidad y los rendimientos --
son excelentes. El amoníaco gaseoso usado en el proce-
15 dimiento conocido es, en comparación con esto, notablemente
más difíciloso.

20 Al preparar piracetam haciendo reaccionar urea o
tiourea con el ácido 2-oxo-1-pirrolidinacético, el -
ácido, que tiene un punto de fusión de 143°C, ha sido
preparado por métodos convencionales. La reacción con
urea o tiourea se lleva a cabo adecuadamente por ca-
lentamiento a 130-200°C. Mediante cromatografía de ca-
pa delgada puede verificarse que la reacción comienza
ya a 120-130°C.

25 La reacción entre el éster del ácido 2-oxo-1-pi-

1 rrolidinacético y la formamida se efectúa o bien sin
disolvente o en un disolvente orgánico adecuado, en
presencia de un catalizador, a una temperatura de 50-
110°C. El catalizador es preferiblemente una cantidad
5 catalítica de metóxido de sodio.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Ejemplo 1

Se mezclan en un matraz, en un baño de aceite,
28,63 g de ácido 2-oxo-1-pirrolidinacético y 12,01 g
10 de urea. Se eleva lentamente la temperatura a 135°C
y se mezcla a esta temperatura durante una hora la
mezcla. Después de ésto se añaden 6 g de urea y la
temperatura se eleva a 180-190°C. La mezcla se enfría,
se añaden isopropanol caliente y carbono activado y
15 se filtra la solución. Del filtrado cristalizan 21,2
g (74,6%) de 2-oxo-1-pirrolidinacetamida que tiene -
un punto de fusión de 150-152°C.

Ejemplo 2

Se sigue el mismo procedimiento del ejemplo 1 -
20 pero se reemplaza la urea por 22,84 g de tiourea. Ren
dimiento: 22,1 g (77,7%) de 2-oxo-1-pirrolidinacetami
da que funde a 149-151°C.

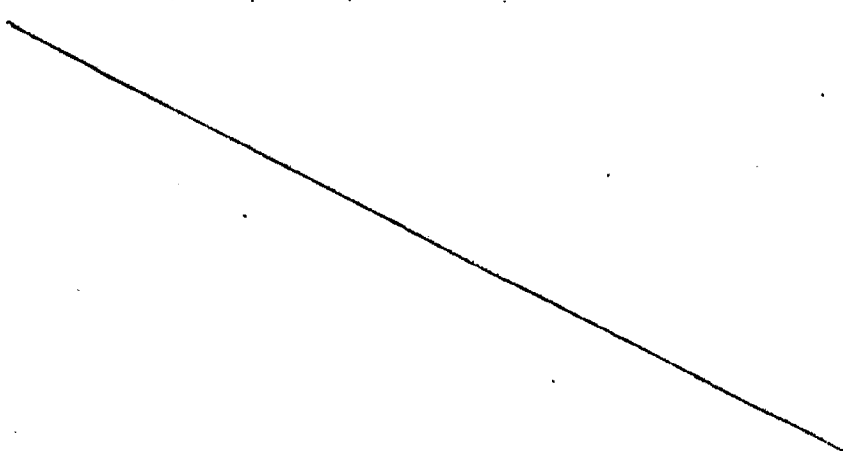
Ejemplo 3

Se mezclan 51,3 g de éster metílico del ácido -
25 2-oxo-1-pirrolidinacético y 14,68 g de formamida y se

1 calienta a 50°C. Se añaden gradualmente 3,52 g de --
metóxido de sodio. La temperatura se eleva a 95-100°C
y se separan por destilación el formiato de metilo y
el metanol formados. Se continúa el mezclado y el ca
5 lentamiento durante 5 horas aproximadamente. La mez-
cla de reacción se recrystaliza en isopropanol, lo -
que proporciona 37,9 g (81,5%) de 2-oxo-1-pirrolidina
cetamida.

Ejemplo 4

10 Se calientan a 50°C 15,1 g del éster metílico -
del ácido 2-oxo-1-pirrolidinacético, 4,5 g de forma-
mida y 10 ml de cellosolve. Se añaden 1,08 g de metó
xido de sodio, mezclando, y se eleva la temperatura
a 100-110°C. Se continúa el mezclado y el calentamien
15 to durante 5 horas y después se enfría. Se filtra el
precipitado y se recrystaliza en isopropanol. Rendi-
miento 10 g (76,9%); punto de fusión 149-151°C.



20

25

1

REIVINDICACIONES

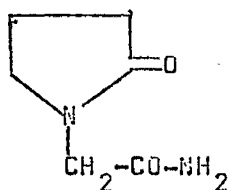
5

Los puntos de invención propia y nueva, que se -
presentan para que sean objeto de esta solicitud de -
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son
los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación de la
2-oxo-1-pirrolidinacetamida, terapéuticamente valiosa,
de fórmula

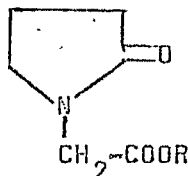
15



20

caracterizado por hacer reaccionar el ácido 2-oxo-1-
-pirrolidinacético o sus derivados de fórmula

25



1 en la que R representa hidrógeno o un grupo alcohol -
inferior, con un compuesto seleccionado del grupo que
consiste en urea y tiourea a una temperatura de 110-200°C
o formamida en presencia de metóxido de sodio a una tem-
5 peratura de 50-110°C.

2ª.- Un procedimiento para la preparación de la -
2-oxo-1-pirrolidinacetamida.

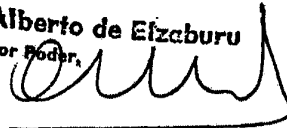
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de once hojas escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid, 17.NOV.1976

P.A.

15

Alberto de Eizaburu
Por Poder,


20

25

ARS.