



445762

(19) ES	(11) NUMERO	(10) AI
	(21)	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	

P. - 62.404

PATENTE DE INVENCION

Finnish Appl.
No. 750944

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
75/0 944	27-3-75	Finlandia

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ^{-8 FEB 1977} PIRROLIDINILACETAMIDA"

CONCEDIDA

(71) SOLICITANTE (S)

MEDIPOLAN OY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Oulu, Finlandia

(72) INVENTOR (ES)

ULF Wennström

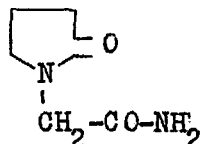
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

La presente invención se refiere a un procedimiento nuevo para preparar 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida, o piracetam, que tiene la fórmula:

5



10 El piracetam es uno de los llamados tónicos cerebrales, que se usa, por ejemplo, en los mareos en vehículos y en la terapia de enfermedades del sistema locomotor, hipertensión y epilepsia. También se usa ampliamente en geriatría, para mejorar la actividad cerebral. Así, el uso del piracetam es muy amplio, y la toxicidad es baja.

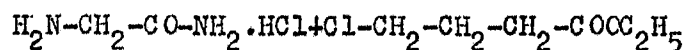
15 La preparación de piracetam se ha descrito anteriormente en, p.ej., la patente finlandesa nº 45.446, donde se prepara a partir del éster correspondiente y amoniaco, o haciendo reaccionar una sal metálica de 2-oxo-pirrolidina con cloroacetamida.

20 Según la presente invención, el piracetam se prepara de una manera completamente nueva, es decir, por reacción de cierre de anillo. Primero se hace reaccionar clorhidrato de glicinamida con éster etílico de ácido 4-clorobutírico, formando éster etílico de ácido N-carbamoilmetil-
25 -4-aminobutírico, que es un compuesto nuevo, que luego se

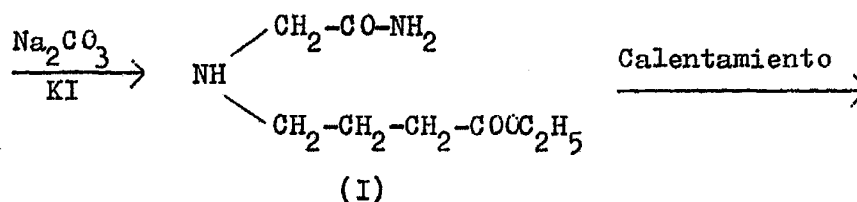
ciclista a piracetam por calentamiento.

Por libros de texto de química (p.ej. Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Stickstoffverbindungen II/III, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958, pág. 529)

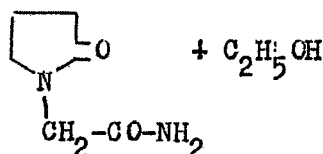
5 se sabe que los aminoácidos, sus ésteres, amidas y nitrilos se pueden ciclar a lactamas, mientras que las reacciones de aminoácidos sustituidos en N no han sido muy estudiadas. Así, el procedimiento de la invención se ha de considerar como una manera nueva de resolver la síntesis del piracetam. El esquema de reacción de la invención es el siguiente:



15



20



25

El compuesto intermedio I es un compuesto nuevo que

no ha sido descrito antes en la bibliografía. El clorhidrato de glicinamida y el éster etílico de ácido 4-clorobutírico son materias primas para la industria de gran escala. La reacción entre ellos es simple: los agentes se
5 hierven en un disolvente orgánico, preferiblemente alcohol, en presencia de una cantidad equivalente de carbonato sódico y una cantidad catalítica de yoduro potásico. El compuesto I intermedio formado se puede calentar, sin aislamiento del producto puro, a 160-180°C, lo que conduce al
10 cierre del anillo. En consecuencia, el procedimiento es simple en su totalidad, y el rendimiento es bueno.

El procedimiento de la invención, cuando se compara con la patente finlandesa nº 45 446, tiene la ventaja de que no se usan materias primas peligrosas. En la patente
15 finlandesa nº 45 446 se parte de la sal de metal alcalino de 2-oxopirrolidina o de éster de ácido 2-oxo-1-pirrolidinilacético, que se prepara a partir de la sal alcalina mencionada y éster de ácido cloroacético. En la preparación de la sal sódica de 2-oxopirrolidina se usa sodio me
20 tal o amida sódica, y en la síntesis de amida a partir del éster se usa amoníaco gaseoso. Por tanto, el procedimiento según la invención se puede efectuar con un equipo notablemente más simple.

La invención se ilustra por el siguiente ejemplo:
25 Ejemplo 1

22,1 g de clorhidrato de glicinamida, 30,1 g de éster etílico de ácido 4-clorobutírico, 21,2 g de carbonato sódico y 0,5 g de yoduro potásico se tratan a reflujo en 100 ml de etanol. Cuando se ha completado la reacción tras aproximadamente 16 horas, se filtra la suspensión y se separa el etanol por destilación. El residuo, 34,2 g (91 por ciento), está compuesto por éster etílico de ácido N-carbamoilmetil-4-aminobutírico, crudo. Este es un agente sólido que tiene un punto de fusión de aproximadamente 100-115°C, pero nunca se ha obtenido en estado completamente puro, ya que siempre contiene pequeñas cantidades de piracetam.

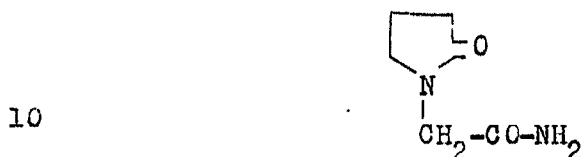
El residuo se puede usar sin aislamiento en la siguiente etapa. Se calienta a aproximadamente 170°C, y el etanol formado se separa por destilación. El calentamiento se continúa mientras se destile etanol, y luego se enfría y se cristaliza en isopropanol. Rendimiento, 21,7 g de piracetam (rendimiento total 76,4%). El punto de fusión es 150-152°C.

REIVINDICACIONES

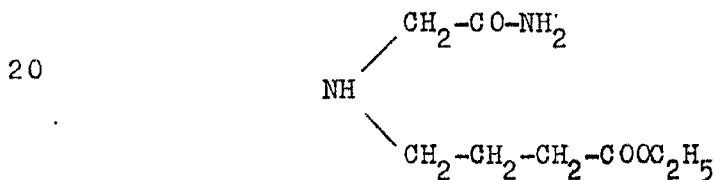
Los puntos de invención propia y nueva que se presen-

tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los que se recog
gen en las reivindicaciones siguientes:

5 1ª.- Procedimiento para preparar 2-oxo-1-pirrolidinilil
acetamida terapéuticamente valiosa, de fórmula:



15 caracterizado por hervir clorhidrato de glicinamida y éster
etílico de ácido 4-clorobutírico en un disolvente orgánico,
en presencia de un agente de fijación de ácido y una cantid
dad catalítica de yoduro potásico, para formar un compues-
to de fórmula:



25 que luego se calienta a 160-180°C, lo que conduce a cicli-
sación a 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida.

2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-OXO-1-PIRROLIDINIL
ACETAMIDA".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede,
y para los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, -4 MAR. 1976

P.A.

10

[Handwritten signature]
... de ...
... de ...

15

20

25

26-2-76

- 7 -

MPB.-