

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

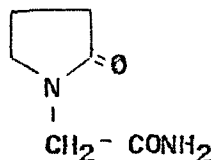
19 ES	11 NUMERO	10 AI
	21 447346	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	43 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/AG1K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO LACTAMICO, DENOMINADO 2-OXO-1-PIRROLIDINILACETAMIDA".		
71 SOLICITANTE (S)		
FARMA-LEPORI, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BARCELONA, C/ Osio, nºs. 7 y 9.		
72 INVENTOR (ES)		
D. JUAN JOSE ARTUS SURROCA.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ANGEL LUIS DE LA HERRAN Y DE LAS POZAS.		

**POOR
QUALITY**

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la obtención del compuesto lactámico llamado 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida, cuya fórmula es



Este compuesto tiene notables propiedades terapéuticas ya que activa el sinergismo y el metabolismo de la corteza cerebral y facilita la recuperación de las células nerviosas frente a distintas agresiones como los traumatismos craneales y la falta de oxígeno.

10.

Este procedimiento tiene la propiedad de ser de fácil realización y dar buenos rendimientos. En especial, evita la utilización de disolventes enhidros, que son necesarios en otros procesos de obtención de este producto y evita igualmente la utilización de cianuro cuproso, sustituyéndolo por un cianuro alcalino, como el sódico o potásico, cuyo coste por molécula-gramo es varias veces menor y que produce unos subproductos de más fácil tratamiento y disponibilidad. Todo ello redunda en un proceso económicamente muy ventajoso.

15.

20.

Según la presente invención, el procedimiento consiste en tratar la pirrolidona simultáneamente con formaldehído y una amina secundaria tal como la dietilamina, con eliminación de un equivalente molar de agua. La N, N-dietil-
5. 2-oxo-1-pirrolidinilmetilamina resultante puede purificarse por destilación.

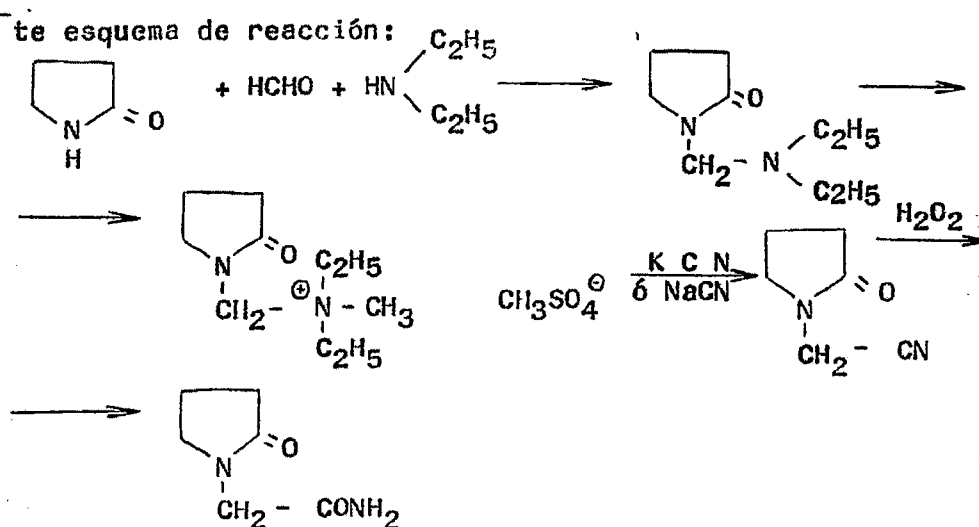
El tratamiento de esta amina con un agente alquilante tal como el sulfato de diemtilo produce la correspondiente sal de amonio cuaternario, esto es el metilsulfato de
10. N, N-dietil-N-metil-2-oxo-1-pirrolidinilmetilamonio.

Este compuesto se trata con cianuro potásico o cianuro sódico en un disolvente tal como la dimetilformamida o el dimetilsulfóxido, o también por simple mezcla de los reaccionantes sin disolvente alguno. En la reacción se forma como subproducto la dietilmetilamina que al ir destilando indica el curso de la reacción. Después de precipitar las sales presentes con un disolvente adecuado y separarlas por filtración queda una disolución de 2-oxo-1-pirrolidinilacetonitrilo que se purifica por destilación.

20. Este nitrilo se hace reaccionar con peróxido de hidró-

geno en medio básico, transformándose el grupo nitrilo selectivamente en carboxamido. El medio básico puede proporcionarlo una base inorgánica o, preferiblemente, una resina de intercambio iónico. La reacción se efectúa con óptimos resultados a temperatura ambiente o próxima a ella, y según las condiciones de agitación y temperatura empleadas suele ser completa en el espacio de media a una hora. La 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida así obtenida resulta muy blanca y en un elevado grado de pureza.

10. El procedimiento descrito se desarrolla según el siguiente



Este procedimiento se ilustra con el siguiente ejemplo, el cual no tiene un caracter limitante de la invención sino que ésta debe entenderse extendida a las variaciones de di-

20;

solventes, tiempos y temperaturas de reacción que no afecten a la esencialidad del proceso.

EJEMPLO

a) N,N-dietil-2-oxo-1-pirrolidinilmetilamina.

5. En un balón de 2 l. enfriado con un baño de agua se mezclan 170 gr. (2 moles) de pirrolidona con 60 gr. (2 moles) de paraformaldehído y 400 ml. de benceno. Sobre la mezcla en agitación se añaden gota a gota 146 g. (2 moles) de dietilamina a una velocidad tal que la temperatura se mantenga a 40°. Terminada la adición, la temperatura se incrementa lentamente hasta llegar a ebullición de la mezcla. Los vapores se recogen en un separador de agua Dean Stark. Cuando cesa la separación de agua se destila la mezcla. Se recoge la fracción entre 93° y 95° a 1 mm. de presión. Se obtienen 289 g. de producto. Rendimiento 85% del teórico.

b) Metil sulfato de N, N-dietil-N-metil-2-oxo-1-pirrolidinilmetilamonio.

20. Se disuelven 600 g. (3,52 moles) de N, N-dietil-2-oxo-1-pirrolidinilmetilamina en 600 ml. de cloroformo y se añaden gota a gota 466 g. (3,70 moles) de sulfato de dimetilo de

forma que la temperatura de la reacción no exceda de 55°. Terminada la adición se mantiene la temperatura a 55° durante 30 minutos. La fase clorofórmica se separa. Queda un aceite viscoso que pesa unos 927 g.

5. c) 2-oxo-1-pirrolidinilacetnitrilo.

Se disuelven 296 g. (1 mol) de metilsulfato de N,N-dietil-N-metil-2-oxo-1-pirrolidinilmetilamonio en 560 ml. de dimetil-formamida y se añaden 65 g. (1 mol) de cianuro potásico. Se calienta lentamente el balón hasta llegar a

10. 150°, recogiendo el destilado, que pasa a 65°-67°. Destilan unos 81 g. de dietilmetilamina. El contenido del balón se enfria, se le añaden 600 ml. de cloroformo y los sólidos presentes se separan por filtración. La disolución resultante se destila, recogándose la fracción que pasa entre 15. 128° y 132° a 1 mm. Se obtienen 97 g. de un líquido que solidifica al reposar. Los cristales resultantes funden a 43°-45° C. Rendimiento 78% del teórico.

d) 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida.

Se disuelven 124 g. (1 mol) de 2-oxo-1-pirrolidinilacetnitrilo en 248 ml. de disolución de agua oxigenada al 30%. Se

añaden en pequeñas porciones y agitando 250 ml. de resina de intercambio iónico Lewatite M 600, controlando la temperatura en un baño de agua de forma que ésta no exceda de 20°. La mezcla se agita 1 hora a temperatura ambiente, se añade anhídrido sulfuroso gas hasta la desaparición del exceso de peróxido de hidrógeno, se filtra y se concentra. El residuo se recristaliza con isopropanol. Se obtienen 87 g. de producto, p.f. 151°-152°. Rendimiento 61% del teórico.

N O T A

Una vez descrita convenientemente la naturaleza de invento, se hace constar que lo que se declara como nuevo y de propia invención, comprende las siguientes:

5.

R E I V I N D I C A C I O N E S

- 12.- Procedimiento para la obtención de un compuesto lactámico, denominado 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida, c a - r a c t e r i z a d o por el hecho de que se trata la pirrolidona simultáneamente con formaldehído y una amina secundaria, tal como la dietilamina, para obtener la N, N-dietil-2-oxo-1-pirrolidinilacetamida, la cual se trata con un agente alquilante tal como el sulfato de dimetilo para obtener el metilsulfato de N, N-dietil-N-metil-2-oxo-1-pirrolidinilacetamonio, que al ser tratado con cianuro potásico o cianuro sódico en un disolvente adecuado o incluso sin disolvente alguno produce el 2-oxo-1-pirrolidinilacetamido, que se hace reaccionar con peróxido de hidrógeno en medio básico, obteniéndose la 2-oxo-1-pirrolidinilacetamida.
- 22.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación anterior, que se c a r a c t e r i z a por realizar la reac-
- 10.
- 15.
- 20.

ción de la pirrolidona, la dietilamina y el formaldehído con un disolvente adecuado o sin disolvente alguno, pudiendo estar el formaldehído en forma de disolución o en alguna de sus formas polimétricas sólidas.

5. 3a.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado porque se efectúa la reacción de la N, N-dietil-2-oxo-1-pirrolidinilamina con sulfato de dietilo en presencia de un disolvente adecuado o sin disolvente alguno.

10. 4a.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado porque se efectúa la reacción del metilsulfato de N, N-dietil-N-metil-2-oxo-1-pirrolidinilmetilamonio con cianuro sódico o potásico en presencia de un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida o dimetilsulfóxido, o sin disolvente alguno.

15. 5a.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado porque se efectúa la reacción del 2-oxo-1-pirrolidinilacetonitrilo con peróxido de hidrógeno en presencia de una base inorgánica o preferiblemente de una resina de intercambio iónico básica y a temperatura ambiente

20.

o próxima a ella.

SE.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO
LACTAMICO, DENOMINADO 2-OXO-1-PIRROLIDINILACETAMIDA.

Según se describe y reivindica en la presente Memoria
Descriptiva que consta de diez hojas foliadas y mecano-
grafiadas por una sola cara.

Madrid, a 26 de Abril de 1976

EL AGENTE OFICIAL

A.L. DE LABORES DE LAS FOLIAS
PROCEDIMIENTO

Fdo. Guillermo Fernández