



ESPAÑA

(CASE 23)

PATENTE DE INVENCION

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21			
		22	450043		

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
	51	NUMERO			
		26326A/75	13 Agosto 1.975		ITALIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLIDINA"

71	SOLICITANTE (S)
	I.S.F., S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Via Leonardo da Vinci, 1 20090 TREZZANO s/n MELAN (Italia)

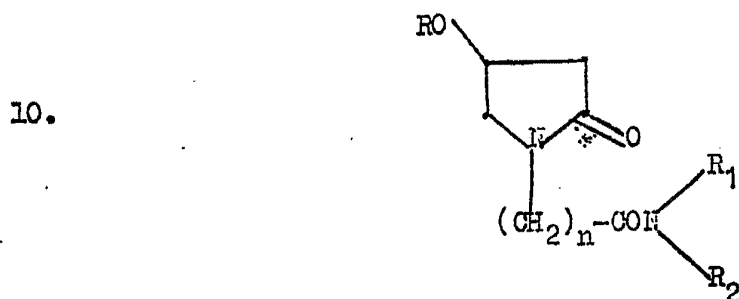
72	INVENTOR (ES)
	Giorgio PIFFERI - Mario PINZA

73	TITULAR (ES)
	I.S.F., S.p.A.

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de pirrolidina farmacológicamente activos. Más particularmente el objeto del presente invento consiste en un procedimiento para la preparación de la clase de compuestos que tienen la fórmula general



15. en la que

R representa hidrógeno, radical acílico con -  
teniendo de 2 a 6 átomos de carbono, alquí-  
lico saturado o insaturado conteniendo de 1  
a 6 átomos de carbono, aralquílico, cicloal-  
quílico o aromático,

20.

$R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o distintos y representan  
hidrógeno, radical alquílico saturado o insa-  
turado conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono,  
cicloalquílico o

25.

$R_1$  y  $R_2$  junto con el átomo de nitrógeno adyacente  
pueden formar un anillo heterocíclico conte-  
niendo, opcionalmente, un heteroátomo adicio-  
nal tal como oxígeno y nitrógeno,

n representa un número entero comprendido entre

El término radical acílico comprende la fracción acílica de ácido aromático alifático mono- o dicarboxílico tal como ácido acético, propiónico, butírico, n-valérico, hexanoico, malónico, succínico, benzoico y similares.

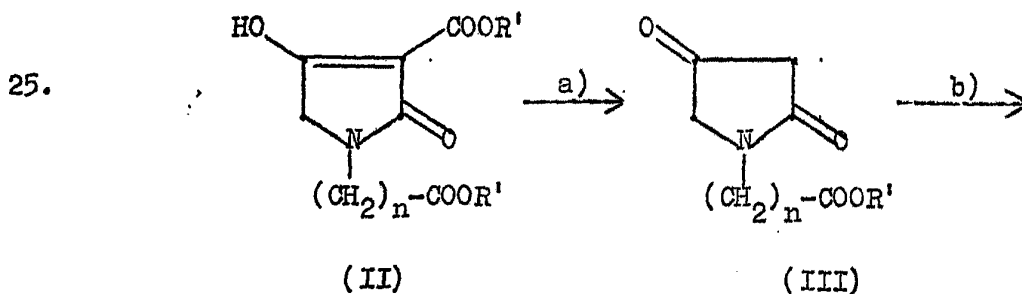
5. El término radical alquílico, aralquílico, cicloalquílico y aromático comprende entre otros metilo, etilo, propilo, butilo, ciclopropilmetilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, benzoilo, vinilo, etinilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, fenilo y similares.

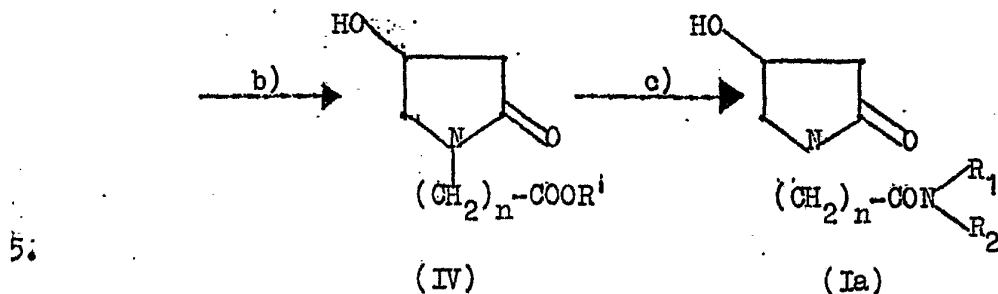
10. Los substituyentes  $R_1$  y  $R_2$  pueden formar junto con el átomo de nitrógeno adyacente el núcleo piperidínico, piperacínico, oxazolidínico y oxazolinico.

Según el procedimiento del presente invento los compuestos de pirrolidina de la fórmula I, en donde R es un átomo de hidrógeno, se preparan sometiendo los compuestos de la fórmula II a descarboalcoxilación a) para formar los compuestos 2,4-di-ceto de la fórmula III, que se someten a su vez a hidrogenación b) con formación de compuestos 4-hidroxi IV y sucesiva amonólisis para obtener los compuestos finales Ia.

20.

El procedimiento puede indicarse esquemáticamente como sigue :





en donde

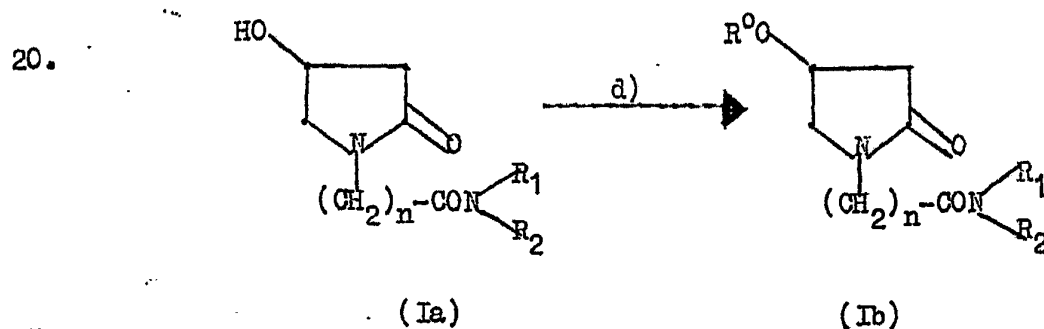
R' representa un radical alquílico conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono,

10. R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y n tienen el significado antes indicado.

Para obtener los compuestos incluidos en la fórmula I, en donde R representa un radical acílico, alquílico, aralquílico, cicloalquílico o aromático, se tratan de forma conocida los compuestos de la fórmula I del apartado c) con un agente apropiado capaz de modificar el grupo hidroxilo en la posición 4 para formar el grupo deseado.

15.

Esto puede representarse esquemáticamente



25.

en donde

R<sup>o</sup> representa un radical acílico con 2 a 7 átomos de carbono, un radical alquílico saturado o insaturado conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono,

aralquílico, cicloalquílico o aromático, mientras que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen el significado antes indicado.

5. Como alternativa puede invertirse la secuencia del esquema reaccional anterior con respecto a la amonólisis o) y la introducción del grupo  $R^0$  en el grupo hidroxílico en la posición 4d). Así pues, la introducción del grupo  $R^0$ , particularmente en aquellos derivados en donde  $R^0$  representa un alquilo insaturado conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, puede llevarse a cabo directamente sobre el compuesto estérico IV y someterse luego el derivado así obtenido a amonólisis para preparar los compuestos Ib.

10. La reacción de descarboxilación a) para el nuevo compuesto de la fórmula II que existe en su forma ceto/enol, se produce mediante calentamiento en reflujo en un disolvente apropiado y en presencia de agua, que es necesaria para la hidrólisis del grupo estérico del producto de partida.

15. El producto así obtenido, representado por la fórmula III, se somete a hidrogenación a) con hidruros complejos o, alternativamente, con hidrógeno en presencia de catalizadores en disolventes apropiados.

20. En una modalidad preferida del procedimiento, se trata el compuesto III en un disolvente etéreo o tetrahydrofurano con una cantidad aproximadamente estequiométrica de borohidruro sódico. La reacción de amonólisis o) del compuesto IV se lleva a cabo, según las técnicas conocidas, con amoníaco o amina apropiada  $HNR_1R_2$  en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado antes indicado, con la excepción de que

25.

$R_1$  y  $R_2$  son ambos hidrógeno.

Los compuestos del procedimiento del invento exhiben una actividad muy interesante sobre CNS: se probaron en comparación a los testigos y al producto conocido que posee la estructura química más parecida y un comportamiento farmacológico similar, piracetam, o sea la 2-(pirrolidin-2-on-1-il)-acetamida. Los compuestos se probaron de conformidad con la clasificación de instrucción y memoria llevada a cabo a la forma siguiente.

5.

10.

a) Prueba de trepar por el palo

Se utilizaron, al principio de los experimentos, ratas albinas macho Wistar del criadero de la peticionaria, de 60 días de edad.

15.

Las técnicas experimentales fueron básicamente las descritas por Cook, L., Weidley E.F. (Ann. N.Y. Acad. Sci., 66, 740, 1957). Se consideró también la respuesta condicionada y anticipada ( $CR_2$ ) descrita por Maffii G. (J. Pharm. Pharmacol.; 11, 129, 1959). Luego se pusieron las ratas en la caja de acondicionamiento, utilizándose el

20.

programa siguiente: 15 segundos sin ningún estímulo, 15 segundos con estímulos acústicos y 30 segundos con estímulos acústicos más shocks eléctricos en la pata (1,3 mA).

25.

El trepado por el palo durante los primeros 15 segundos sin estímulo es la respuesta condicionada anticipada  $CR_2$ , el trepado del palo durante el estímulo acústico es la respuesta condicionada  $CR_1$ .

Los animales se trataron por vía intraperitoneal o por vía oral cada día durante 3 días consecutivos una hora antes de cada sesión de adiestramiento. Cada dos días

se llevaron a cabo dos sesiones de adiestramiento; o sea a las 9 a.m. y a las 4 p.m.

Se consideró la velocidad de instrucción de  $CR_2$  y  $CR_1$ .

5. b) Evitación pasiva seguido de shock eléctrico máximo

Se utilizaron ratones albinos suizos machos del criadero de la peticionaria. Los ratones tenían una edad de 25 días.

10. El método y los aparatos fueron esencialmente los descritos por Essman W.B. en Psychopharmacologia (Berl.) 9, 426, 1966.

El paso de una caja con luz a una caja obscura se castigó mediante shock en la pata (1,3 m A - 5 seg.).

15. Inmediatamente después de la prueba se dió al ratón shock electroconvulsivo máximo (E.C.S.) 30 m A - 150 msec., 50 Hz mediante electrodos corneales. Los compuestos se administraron por vía intraperitoneal o por vía oral una hora después de la prueba. La re prueba se llevó a cabo 24 horas después del E.C.S. Los ratones que  
20. no cruzaron de la caja con luz a la caja obscura en 30 segundos se consideraron como no afectados por el efecto amnésico retrogrado de E.C.S. Los animales testigos se sometieron a E.C.S. o E.C.S. shame.

25.



TABLA I

Velocidad de instrucción de la respuesta de evitación  
condicionada CR<sub>1</sub>

5.	Compuesto	dosis mg/kg	Via	Nº de anima los	Animales condicionados %			
					S o s i o n			
				1	2	3	4	
	Testigos (salina)	-	i.p.	200	0	25	62	88
	2-(4-hidroxi pirrolidin- -2-on-1-il)- acetamida	10	i.p.	20	0	50*	75	90
		30	i.p.	20	0	60*	95*	100*
10.		10	os	20	0	65*	80	100*
		30	os	20	0	75*	85*	100*
	2-(4-acetoxi- pirrolidin-2- -on-1-il)ace- tamida	10	i.p.	20	0	45*	70	90
		30	i.p.	20	0	65*	95	100*
		10	os	20	0	55*	70	95
		30	os	20	0	55*	85*	100*
	Piracetam	10	i.p.	20	0	40	70	80
		30	i.p.	20	0	50*	80	95
15.		100	i.p.	20	0	40	85*	95
		30	os	20	0	30	60	90
		100	os	20	0	60*	90*	100*

\* -- Datos significativos

TABLA 2

Velocidad de instrucción de la respuesta de evitación  
condicionada y anticipada CR<sub>2</sub>

Compuesto	Dosis mg/kg	Via	nº de ani- malos	Animales condicionados %					
				S. o. s. i o n					
				1	2	3	4	5	6
Testigos (salina)	-	i.p.	200	0	10	20	40	60	72
2-(hidroxipi- rrolidin-2- -on-1-il)acc- tamida	10	i.p.	20	0	15	40	60	80	85
	30	i.p.	20	0	25*	65	75*	80*	95*
	10	os	20	0	20	60*	90*	75	90*
	30	os	20	0	15	60*	70*	90*	100*
2-(4-acetoxi- pirrolidin-2- -on-1-il)-acc- tamida	10	i.p.	20	0	5	40*	55	70	90
	30	i.p.	20	0	25*	60*	65*	80*	80
	10	os	20	0	30*	35	80*	85*	85
	30	os	20	0	30*	55*	90*	85*	90

TABLA 2 (Cont.)

Compuesto	Dosis mg/kg	Via	nº de animales	Animales condicionados %					
				S e s i ó n					
				1	2	3	4	5	6
5. Piracetam	10	i.p.	20	0	10	20	60	70	70
	30	i.p.	20	0	20	40*	65*	80	85
	100	i.p.	20	0	40*	65	75*	80	85
	10	os	20	0	15	35	50	80	85
	30	os	20	0	20	55*	80*	90*	85
	100	os	20	0	30*	50*	80*	90*	85

\* - Datos significativos

10.

TABLA 3

Evitación pasiva + E.C.S.

Compuesto	Dosis mg/kg	Via	nº de animales	Amnesia %
15. Testigos + E.C.S.	salina	i.p.	125	70
Testigos + E.C.S. shame	salina	i.p.	100	12
20. 2-(4-hidro xipirrolidín-2-on-1-il)-acetamida + E.C.S.	30	i.p.	39	69
	60	i.p.	68	58*
	100	i.p.	48	44*
	60	os	30	57*
	100	os	30	50*
2-(4-acetoxipirrolidín-2-on-1-il)acetamida + E.C.S.	60	i.p.	30	67
	100	i.p.	40	52*
	60	os	40	55*
	100	os	35	48*
25. Piracetam + E.C.S.	60	i.p.	30	67
	100	i.p.	30	50*
	60	os	30	63
	100	os	30	57*

\* - Datos significativos

Los ejemplos que siguen son ilustrativos del presente invento sin que impliquen limitación del mismo.

EJEMPLO 1

2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)acetamida

5. Se instala bajo agitación, comprobando que la temperatura de la reacción no exceda de 10-15°C, una solución de 619 g de cloruro de 2-carbotoxiacetilo en 1100 cc de cloruro de metileno en una mezcla conteniendo 648 g de iminodiacetato de etilo en 3600 cc de cloruro de metileno anhidro y 572 cc de trietilamina a 0°C. Se mantiene la mezcla bajo agitación durante 2 horas a la temperatura del ambiente y se deja reposar durante una noche, se lava a continuación con agua, se hace anhidra y se evapora bajo vacío y N-(2-carbotoxi-acetil)-iminodiacetato de etilo, en forma de aceite, se disuelve en benceno anhidro y se adiciona a la temperatura del ambiente a una solución de 75,6 g de sodio en 2700 cc de alcohol etílico absoluto. La solución se somete a reflujo durante 6 horas, se enfría a la temperatura del ambiente, se extrae repetidamente con agua, se recogen los extractos acuosos y se acidifican hasta pH 1 con cloruro de hidrógeno y se obtiene un precipitado conteniendo acetato de 2-(3-carbotoxi-4-hidroxi-delta<sup>3</sup>-pirrolidin-2-on-1-il)-etilo, que purificado mediante recristalización funde a 175-179°C.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Se adicionan en caliente 20 gramos de acetato de 2-(3-carbotoxi-4-hidroxi-delta<sup>3</sup>-pirrolidin-2-on-1-il)-etilo en 200 cc de acetonitrilo anhidro y 1,8 cc de agua. Se somete la mezcla a reflujo durante unos 20 minutos y luego se enfría en baño de hielo y se evapora bajo

- vacio para obtener acetato de 2-(pirrolidino-2,4-dion-1-il)etilo fundente a 87-91°C. Se adicionan 1,52 g de borohidruro sódico a 22,25 g de acetato de 2-(pirrolidino-2,4-dion-1-il)-etilo en 445 cc de dimetoxietano anhidro;
5. se deja reposar la mezcla durante 10 minutos sobre baño de hielo y luego durante 30 minutos a la temperatura del ambiente. Se acidifica la solución con ácido clorhídrico al 20%, se filtra en vacio, se evapora en vacio, se recoge con cloruro de metileno y se hace anhidra sobre sulfato de magnesio; mediante filtración y evaporación, en vacio y cromatografía sucesiva se separa acetato de 2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)etilo con punto de ebullición de 180°C (con descomposición).
- 10.
- Se adiciona a 0°C una solución de 8,9 g de acetato de 2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)etilo en 300 cc de alcohol metílico a amoníaco gaseoso y luego se deja reposar durante una noche. Se separa el disolvente en vacio, se recoge el residuo con alcohol metílico, se filtra sobre carbón, y se adiciona lentamente a 200 cc de éter isopropílico. Precipita la 2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)acetamida fundente a 161-163°C.
- 15.
- 20.

#### EJEMPLO 2

##### 2-(4-acetoxipirrolidin-2-on-1-il)acetamida

25. Se somete a reflujo durante 15 minutos, una mezcla de 5,53 g de 2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)acetamida y 44,3 cc de cloruro de acetilo. Luego se enfría, se evapora el disolvente en vacio y se recoge el residuo oleoso con una pequeña cantidad de bicarbonato sódico acuoso y se adiciona bicarbonato sódico sólido bajo agita-

ción hasta neutralidad. Se separa la mayor parte del agua contenida en la mezcla mediante tratamiento en vacío con metilisobutilcetona, se recoge el residuo con cloruro de metileno, se hace anhidro sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Se suspende el aceite residual en alcohol isopropílico/éter etílico y se cristaliza en alcohol isopropílico/éter isopropílico (20:80) para obtener 2-(4-acetoxipirrolidin-2-on-1-il)acetamida, que purificada mediante cromatografía funde a 84-86,5°C.

10.

EJEMPLOS 3 - 7

De conformidad con el procedimiento del invento se preparan los compuestos siguientes :

2-(4-metoxipirrolidin-2-on-1-il)acetamida fundente a 104-105°C.

15.

2-(4-aliloxipirrolidin-2-on-1-il)acetamida fundente a 111-112°C,

2-(4-benzoiloxipirrolidin-2-on-1-il)acetamida fundente a 155-156°C,

20.

N-etil-(4-benzoiloxipirrolidin-2-on-1-il)carboxamida fundente a 79-80°C,

2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)propionamida fundente a 98-100°C.

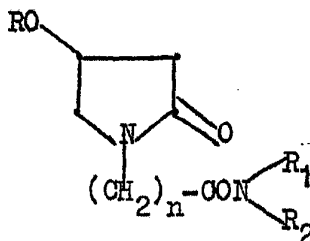
REIVINDICACIONES

25.

Describo el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana núm. 26326A/75 de 13 de agosto de 1975.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de pirrolidina de la fórmula general

ME



5.

en la que

R representa hidrógeno, radical acílico conteniendo de 2 a 7 átomos de carbono, alquílico saturado o insaturado conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, aralquílico, cicloalquílico o aromático,

10.

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser iguales o distintos y representan hidrógeno, radical alquílico saturado o insaturado conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquílico o

15.

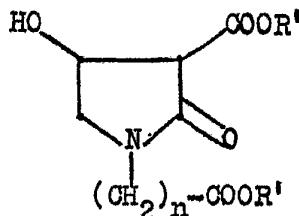
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con el átomo de nitrógeno adyacente pueden formar un anillo heterocíclico conteniendo, opcionalmente, un heteroátomo adicional tal como oxígeno y nitrógeno,

20.

n representa un número entero comprendido entre 0 y 2 inclusive,

caracterizado porque en una primera etapa, se calienta en un disolvente apropiado, conteniendo cantidades apropiadas de agua, el compuesto de la fórmula

25.



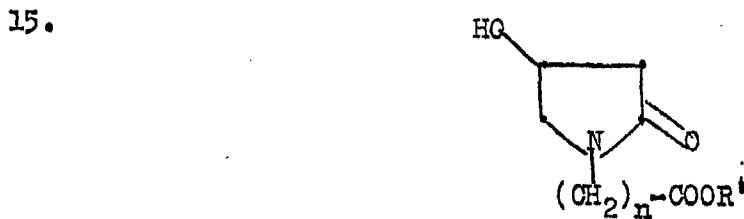
ME

en donde

5.  $R'$  representa un radical alquílico conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono y  $n$  tiene el significado antes indicado, y, en una segunda etapa, se hidrogena el compuesto descarboalcoxilado correspondiente de la fórmula



en donde  $R'$  tiene el significado antes indicado, con hidruros complejos en un disolvente apropiado y, el compuesto 4-hidroxi correspondiente así obtenido

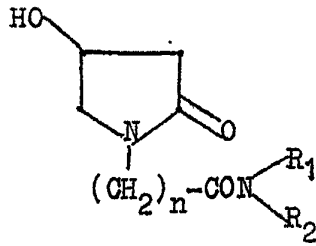


20. en donde

$R'$  y  $n$  tienen el significado antes indicado, se trata, en una tercera etapa,

- a) con amoníaco o amina mono- o di-sustituida  $HNR_1R_2$  en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado antes indicado excepto que  $R_1$  y  $R_2$  son ambos hidrógeno y, opcionalmente, se convierte, de forma conocida, la amida correspondiente de la fórmula
- 25.

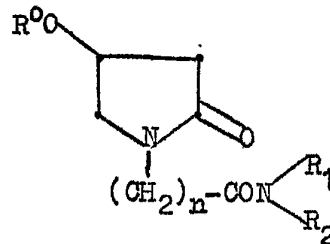
MCE



5. en donde

$R_1$ ,  $R_2$  y  $n$  tienen el significado antes indicado, en los 4-derivados correspondientes de la fórmula

10.



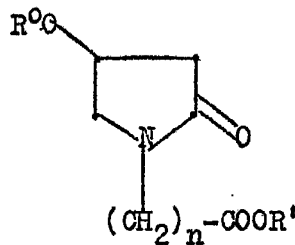
en donde

15.  $R^o$  representa un radical acílico conteniendo de 2 a 7 átomos de carbono, un radical alquílico saturado o insaturado con 1 a 6 átomos de carbono, aralquílico, cicloalquílico o aromático y  $R_1$  y  $R_2$  y  $n$  tienen el significado antes indicado,

20. o bien, en dicha tercera etapa

b) se convierte opcionalmente de forma conocida en el derivado correspondiente de la fórmula

25.



ME

en donde

$R^0$  representa un radical acílico conteniendo de 2 a 7 átomos de carbono, un radical alquílico saturado o insaturado conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, aral-  
5. quílico, cicloalquílico o aromático y  $R^1$  y  $n$  tienen el significado antes indicado y se trata luego con amoniaco o amina mono- o di-substituida  $HNR_1R_2$  en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado antes indicado. excepto que  $R_1$  y  $R_2$  son ambos hidrógeno, para obtener el producto deseado.

10. 2.- Procedimiento para la preparación de derivados de pirrolidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 AGO. 1976.

P.a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE L. MORA

MLA.

MGE