

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(Caja 24)

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11	NUMERO	450644	A1
	21	FECHA DE PRESENTACION		

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
26327A/75	13 Agosto 1975	ITALIA

54 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co 7 D	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLIN-2-ONA"

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Via Leonardo da Vinci, 1, 20090 TREZZANO S/n . MILAN (Italia)

72 INVENTOR (ES)
Giorgio PIFFERI - Mario PINZA

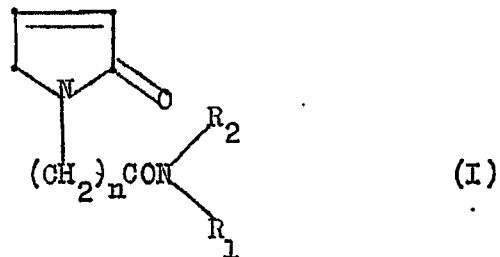
73 TITULAR (ES)
I.S.F., S.p.A.

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 pirrolina dotados de interesante actividad farmacológica. Más particularmente los derivados de pirrolina del procedimiento del invento pertenecen a la clase que tienen la fórmula general

10.



en la que

15. R_1 y R_2 , iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo conteniendo 5 ó 6 átomos de carbono o

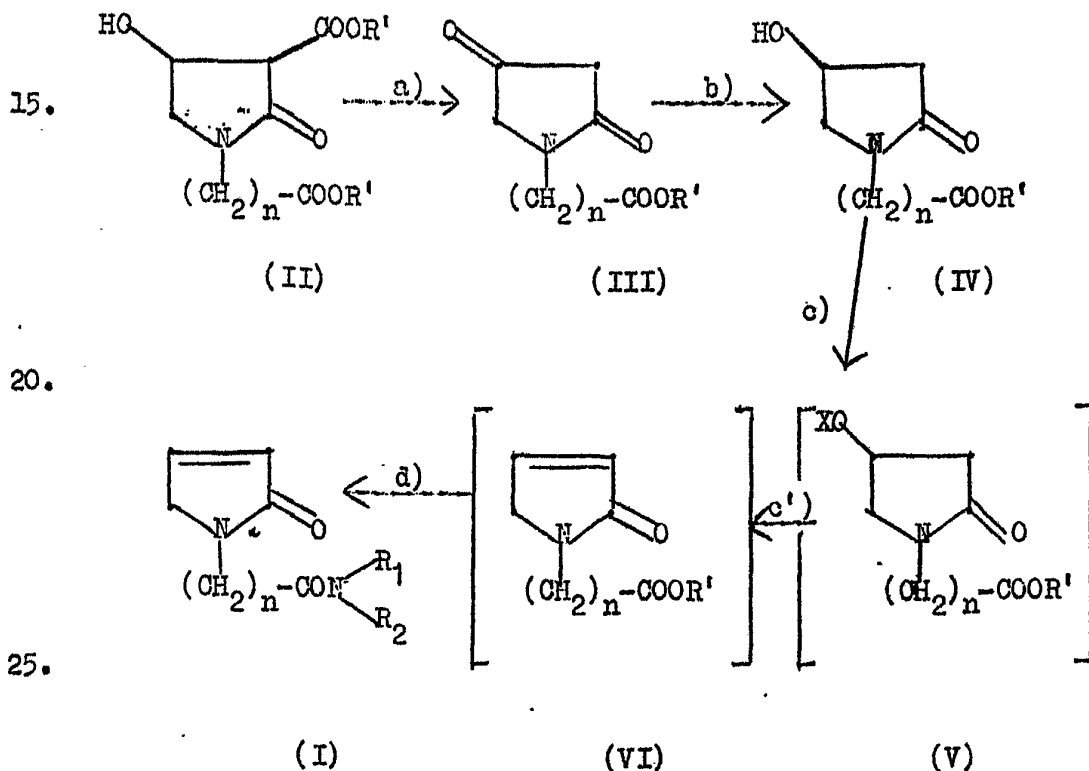
20. R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un núcleo heterocíclico que contiene opcionalmente un eteroátomo adicional tal como oxígeno o nitrógeno,

n es un número entero de 0 a 2 inclusive.

25. El término radical alquílico y cicloalquilo comprende entre otros metilo, etilo, propilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los substituyentes R_1 y R_2 pueden formar junto con el átomo de nitrógeno adyacente el núcleo de piperidina, piperacina, oxazolidina y oxazina.

De conformidad con el procedimiento del presente invento los compuestos de pirrolina de la fórmula I, en donde n, R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado se preparan sometiendo los compuestos de la fórmula II a descarboalcoxilación a) para formar los compuestos 2,4-diaceto de la fórmula III que se someten, a su vez, a hidrogenación b) para formar los compuestos 4-hidroxi IV c); luego se tratan con un compuesto apropiado capaz de formar un grupo estérico fácilmente separable en la posición 4 y se someten sucesivamente a c') eliminación del ácido con la consiguiente formación del doble enlace y amonólisis d) para la preparación del compuesto final I.



en donde

R¹ es un radical alquilo contenido 1 a 3 átomos de carbono,

X representa el radical de un ácido carboxílico o sulfónico,

5.

R₁, R₂ y n tienen el significado antes indicado.

La reacción de descarboxilación a) del nuevo compuesto de la fórmula II, que se encuentra en equilibrio en sus formas ceto-enólicas, se produce mediante reflujo, en un disolvente apropiado en presencia de agua, que es necesaria para la hidrólisis del grupo estérico del producto de partida.

10.

El compuesto que se forma, representado por la fórmula III, se somete a hidrogenación b) con hidruros complejos o, alternativamente, hidrógeno en presencia de catalizadores en disolventes apropiados.

15.

En una modalidad preferida del procedimiento se trata el compuesto III en un disolvente etéreo o tetrahidrofurano con aproximadamente la cantidad estequiométrica de borohidruro sódico.

20.

La reacción de esterificación c) del compuesto IV tiene lugar en condiciones anhidras en un disolvente orgánico apropiado, tal como hidrocarburo halogenado por medio del cloruro del ácido apropiado tal como cloruro de metansulfonilo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de acetilo o cloruro de benzoilo a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura del ambiente en presencia de una base orgánica apropiada capaz de asumir el ácido que se forma. El compuesto intermedio V que se forma

25.

no se aísla y la introducción del doble enlace entre los átomos de carbono 3-4 c') se produce mediante calentamiento en presencia de una base orgánica apropiada. La reacción de amonólisis d) del compuesto VI se lleva a cabo siguiendo técnicas conocidas con amoniaco o con una amina apropiada NHR_1R_2 , en donde R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado con la excepción de R_1 y R_2 son contemporáneamente igual a hidrógeno:

Los compuestos 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.

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.

Las técnicas experimentales fueron básicamente las descritas por Cook L., Weidloy 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 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 m A). 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 .

5. 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.
10. Se consideró la velocidad de instrucción de cada CR_2 y CR_1 .
- 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.
15. 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.).
20. Inmediatamente después de la prueba se dió al ratón shock electroconvulsivo máximo (E.C.S.) 30 m A - 150 mseg., 50 Hz mediante electrodos corneales. Los compuestos se administraron por vía intraperitoneal o por vía oral una hora después de la prueba. La reprobación se llevó a cabo 24 horas después del E.C.S. Los ratones que 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
- 25.

so metieron a E.O.S. o E.C.S. shame.

TABLA 1

Velocidad de instrucción de la respuesta de evitación condicionada CR₁

Compuesto	Dosis mg/kg	Via	Nº de animales	Animales condicionados % sesión			
				1	2	3	4
Testigos (salina)	-	i.p.	80	0	35	73	85
2-(delta ³ -pirro lin-2-on-1-il)-acetamida	30	i.p.	20	0	60*	80	100*
	30	os	20	0	60*	80	90
	60	i.p.	20	0	60*	95*	100*
	60	os	20	0	60*	90*	100*

5.

10.

* - Datos significativos.

TABLA 2

Velocidad de instrucción de la respuesta de evitación condicionada y anticipada CR₂

Compuesto	Dosis mg/kg	Via	Nº de animales	Animales condicionados % sesión					
				1	2	3	4	5	6
Testigos (salina)	-	i.p.	80	0	10	30	40	60	76
2-(delta ³ -pi rrolin-2-on-1-il)-acetamida	30	i.o.	20	0	20	45*	70*	80	90
	30	os	20	0	30*	50*	70*	80	90
	60	i.p.	20	0	30*	55*	80*	80	95*
	60	os	20	0	30*	50*	70*	85*	85

15.

20.

* - Dato significativo

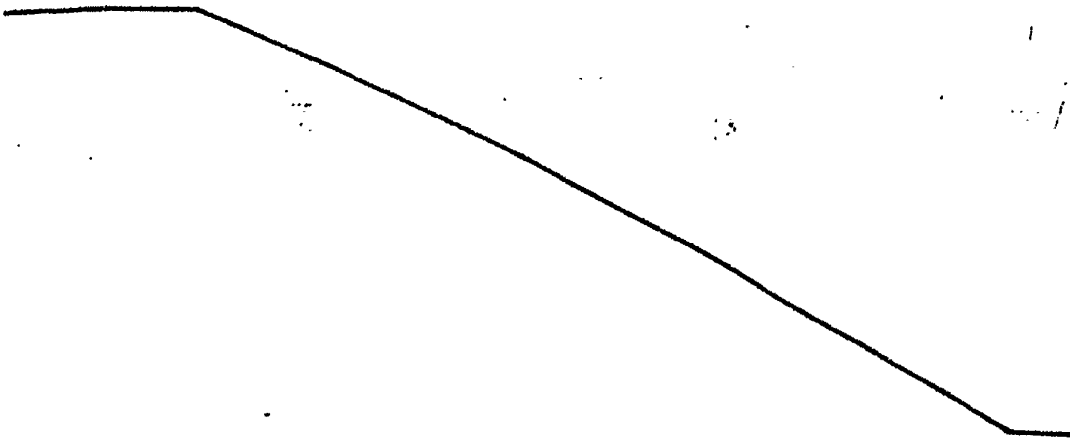


TABLA 3

Evitación pasiva + E.C.S.

Compuesto	Dosis	Via	Nº de animales	Amnesia %
5. Testigos + E.C.S. shame	salina	i.p.	100	12
Testigos + E.C.S.	salina	i.p.	125	71
2-delta ³ -pirrolin-2-on-1-il-acetamida	100	i.p.	40	80

10. Los ejemplos siguientes, que no son en modo alguno limitativos, sirven para ilustrar el invento.

EJEMPLO 1

2-(delta³-pirrolin-2-on-1-il)-acetamida

15. A una mezcla de 0°C de 648 g de iminodiacetato etílico en 3600 cc de cloruro de metileno anhidro y 572 cc de trietilamina se instiló, bajo agitación, una solución de 619 g de cloruro de 2-carbetoxiacetilo en 1100 cc de cloruro de metileno comprobando que la temperatura de la reacción no excediera de 10-15°C.

20. La mezcla resultante se sacudió durante dos horas a la temperatura del ambiente, se dejó reposar durante una noche, se lavó con agua, se hizo anhidra y se evaporó en vacío y se disuelve en benceno anhidro el N-(2-carbetoxiacetil)-etil-iminodiacetato, que se obtiene en forma de aceite, y se adiciona a la temperatura del ambiente a una solución de 75,6 g de sodio en 2700 cc de etanol absoluto. Se calentó el producto en reflujo bajo agitación durante 6 horas, se enfrió a la temperatura del ambiente, se extrajo repetidamente con agua, los extrac-

25.

tos acuosos recogidos se acidificaron hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se obtuvo un precipitado formado por acetato de 2-(3-carbotoxi-4-hidroxi-delta³-pirrolin-2-on-1-il)etilo que purificado mediante cristalización funde a 175-179°C.

5.

Se adicionó en caliente 20 gramos de acetato de 2-(3-carbotoxi-4-hidroxi-delta³-pirrolin-2-on-1-il)etilo a 200 cc de acetonitrilo anhidro y 1,8 cc de agua. Se calentó la mezcla en reflujo durante unos 20 minutos, luego se enfrió en un baño de hielo y se evaporó en vacío, lo que dió acetato de 2-(pirrolidino-2,4-dion-1-il)-otilo, fundente a 87-91°C.

10.

15.

A 22,25 g de acetato de 2-(pirrolidin-2,4-dion-1-il)otilo en 445 cc de dimetoxietano anhidro enfriado a 0°C se adicionaron 1,52 g de borohidruro sódico; se dejó reposar la mezcla durante 10 minutos en un baño de hielo y luego durante 30 minutos a la temperatura del ambiente. Se acidificó la solución con ácido clorhídrico al 20%, se filtró en vacío, se evaporó en vacío, se recogió con cloruro de metileno y se hizo anhidra sobre sulfato magnésico; mediante filtración y evaporación en vacío y cromatografía sucesiva se separó acetato de 2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)-otilo con un punto de ebullición de 180°C (con descomposición).

20.

25.

Una solución de 15,82 g de acetato de 2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)-otilo en 306 cc de cloruro de metileno anhidro y 6,65 cc de trietilamina se trató a -10°C con una solución, adicionada a gotas, de 6,65 cc de cloruro de metansulfonilo en 81 cc de cloruro de metileno.

- Una vez concluida la adición se agitó la solución durante una hora; se adicionaron 6,65 cc de trietilamina, se calentó en reflujo durante una noche; se la adicionaron 3,82 cc más de trietilamina y se calentó en reflujo durante 4 horas. Luego se enfrió, se lavó con cloruro sódico saturado; se hizo anhidra y se filtró sobre carbón. A continuación se evaporó en vacío. Se recogió el residuo con 500 cc de alcohol metílico y se trató con amoníaco gaseoso a 0°C durante 3 horas. Después de dejarlo en reposo durante una noche se evaporó el disolvente en vacío y el residuo mediante cristalización dió 2-(delta³-pirrolin-2-on-1-il)acetamida, fundente a 149-151°C.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2

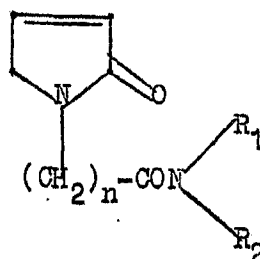
- De igual modo al descrito anteriormente se obtiene la N-etil(delta³-pirrolin-2-on-1-il)-carboxamida fundente a 85-86°C.
- 15.

REIVINDICACIONES

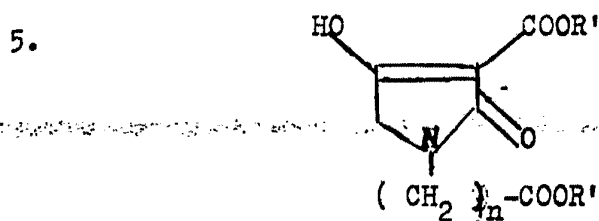
- Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 26327/75 del 13 de agosto de 1975.
- 20.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de pirrolin-2-ona, de la fórmula general

25.



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



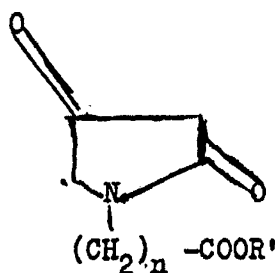
en donde

10. R' es un radical alquilico conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono y

n es un número entero de 0 a 2 incluido,

en una segunda etapa se hidrogena con hidruros complejos, en un disolvente apropiado el compuesto desecaboalcoxila-

15. do correspondiente de la fórmula

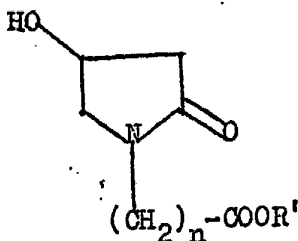


20.

en la que

R' tiene el significado antes indicado, en una tercera etapa se trata en condiciones apropiadas con un agente acilante apropiado, en presencia de una base orgánica

25. apropiada, el compuesto 4-hidroxi correspondiente así obtenido,



5. en una cuarta etapa se transforma el derivado 4-aciloxi correspondiente en el compuesto δ^3 insaturado mediante calentamiento en presencia de una base orgánica apropiada,
10. y finalmente se trata este último compuesto con amoníaco o una amina mono- o di-substituida HNR_1R_2 en donde R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado a excepción de que R_1 y R_2 son hidrógeno para obtener los compuestos deseados.
15. 2.- Procedimiento para la preparación de derivados de pirrolin-2-ona.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, a 12 AGO. 1976

p.a.

JAI ME ISE RN

p. p.

Firmado: JOSE L. MORAN