



20 JUL. 1978

Concedido el Registro de ⁽¹⁰⁾ ES ⁽¹¹⁾ _{de}
con los datos que figuran en ⁽¹²⁾ _{la} FECHA DE PRESENTACION
sente descripción y según el ⁽¹³⁾ _{con}
tenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	466857
FECHA DE PRESENTACION	

(10) A 1

(Case 30)

PATENTE DE INVENCION

⁽³⁰⁾ PRIORIDADES: ⁽³¹⁾ NUMERO	⁽³²⁾ FECHA	⁽³³⁾ PAIS
20226-A/77	11 Febrero 1.977	Italia

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

⁽⁶⁴⁾ TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS PIRROLIDINICOS"

⁽⁷¹⁾ SOLICITANTE (S)

I.S.F., S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Via Leonardo da Vinci, 1 MILAN (Italia)

⁽⁷²⁾ INVENTOR (ES)

Riccardo MONGUZZI y Giorgio PIFFERI

⁽⁷³⁾ TITULAR (ES)

I.S.F., S.p.A.

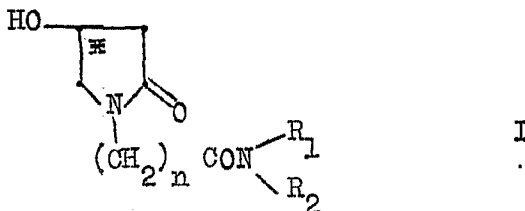
⁽⁷⁴⁾ REPRESENTANTE

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados pirrolidínicos que tienen la fórmula

5.



en donde

10. n representa un número entero comprendido entre 1 y 3,
- R_1 y R_2 pueden ser iguales o distintos y representan hidrógeno, radical alquílico con 1 a 3 átomos de carbono y
15. el asterisco indica el centro de asimetría de la molécula.

Los compuestos anteriores, en la forma racémica y ópticamente activa, exhiben interesante actividad sobre el SNC y quedan comprendidos dentro de

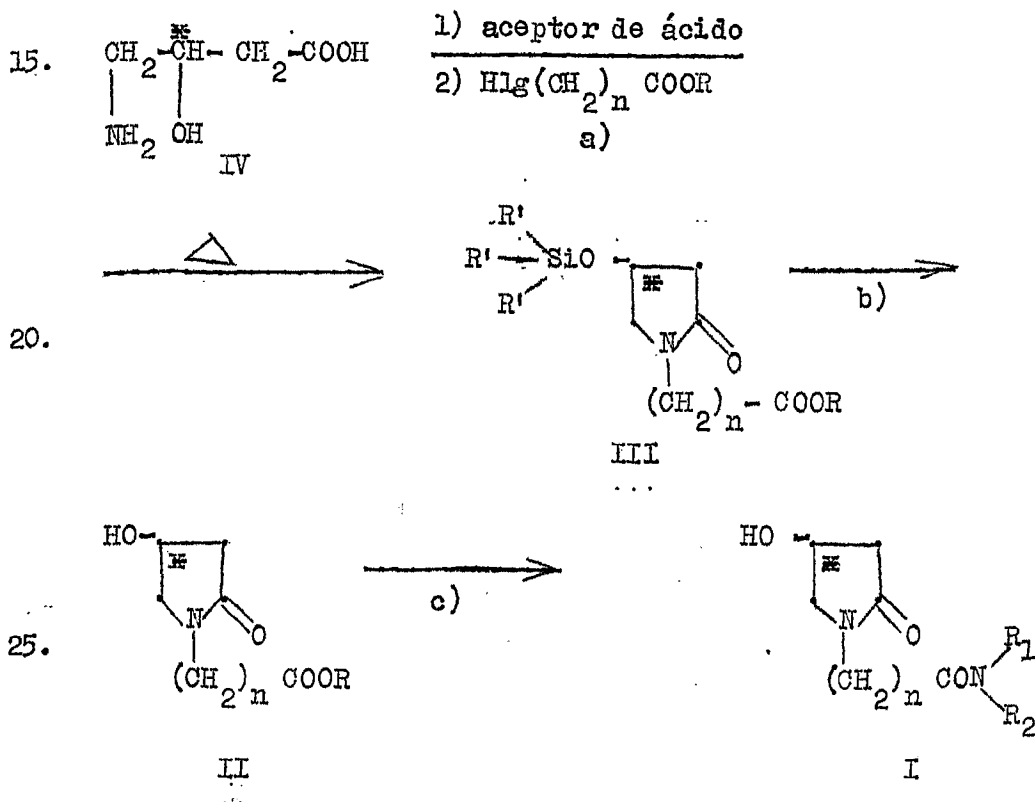
20. una amplia clase de compuestos descritos en la solicitud de patente nº 450643 de la peticionaria.

El método aquí descrito para la preparación de estos compuestos comprende varias etapas a partir de compuestos de compleja preparación. El procedimiento del presente invento ofrece, en comparación con

25. la síntesis antes citada, la posibilidad de obtener los compuestos deseados con un número reducido de pasos, utilizando compuestos de partida simples y apropiados.

De conformidad con el procedimiento del invento los compuestos de la fórmula I se preparan a partir de ácido gamma-amino-beta-hidroxi-butírico, que después de tratamiento con un agente sililante, se trata, en presencia de un aceptor de ácido apropiado, con el haluro derivado de un éster apropiado de un ácido alifático apropiado y luego se cicliza para obtener los derivados N-alcoxicarbonilalquílicos correspondientes que se transforman en las amidas correspondientes mediante tratamiento con amoníaco o con una amina mono- o di-substituida apropiada.

El procedimiento puede representarse esquemáticamente como sigue:



- en donde R' representa el radical metílico o etílico, Hlg representa un átomo de bromo, cloro o yodo, R representa un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, triclorofenilo, nitrofenilo y tricloroetilo, mientras que el asterisco indica el centro de asimetría de la molécula, n es un número entero comprendido entre 1 y 3.

- En la práctica el procedimiento anterior se lleva a cabo en las etapas a)-----b) sin separación del compuesto III intermedio y ofrece buenos rendimientos.

- En calidad de aceptor del ácido halogenhídrico que se forma en la etapa a) pueden utilizarse, convenientemente, resinas de intercambio iónico de naturaleza básica tal como IRA 68 y óxidos olefínicos tal como óxido de propileno u óxidos de magnesio y calcio.

- El agente sililante puede elegirse, convenientemente en el grupo formado por hexametildisilazano, bistrimetilsililurea, bistrimetilsililacetamida: en la práctica se prefiere utilizar el agente elegido en presencia de pequeñas cantidades de trimetilclorosilano. De conformidad con el procedimiento del invento, el ácido gamma-amino-beta-hidroxi-butírico IV en forma enantiomérica separada o su mezcla se trata en condiciones anhidras en un disolvente aprótico inerte de bajo punto de ebullición o, de preferencia, mezclas de dichos disolventes tal como mezclas de acetonitrilo con cloruro de metileno o cloroformo, con un exceso de agente sililante a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado

y se hace reaccionar el derivado silílico que se forma en presencia de un aceptor de ácido apropiado, con el haluro derivado de un éster de un ácido alifático Hlg $(\text{CH}_2)_n \text{COOR}$ en donde Hlg, n, R tienen el significado antes

5. indicado. La mezcla se calienta sucesivamente hasta una temperatura comprendida entre 30-80°C. El sililderivado III puede hidrolizarse para obtener el 4-hidroxidervado II correspondiente, del cual, mediante tratamiento con amoníaco concentrado o con una amina mono- o di-subs-
10. tituida NHR_1R_2 , en donde R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado a excepción de que ambos representan hidrógeno, se obtiene el compuesto I deseado. En caso de obtenerse amidas insustituidas el sililderivado III puede tratarse directamente con amoníaco en solución sin
15. hidrólisis previa.

- Los compuestos I y II pueden someterse a acilación siguiendo las técnicas conocidas y originando así los O-acilderivados correspondientes. En particular se prefieren los derivados con ácido acético, pro-
20. piónico, butírico, valerianico, hexanoico, malónico, succínico, benzoico y similares.

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

EJEMPLO I

25. 2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1l) acetato de etilo

Se adicionan 28 mililitros de hexametil-
disilazano y 3 gotas de trimetilclorosilano a 10 g de ácido gamma-amino-3-hidroxibutírico en 100 cc de acetoni-
trilo anhidro. Se calienta la mezcla hasta reflujo

- en corriente de nitrógeno hasta que se obtiene una solución límpida. Se enfría la mezcla resultante hasta la temperatura del ambiente y se adicionan 50 cc de óxido de propileno, luego se instilan 9,4 cc de bromoacetato de etilo. Se calienta la mezcla en reflujo durante 15 horas, se enfría hasta la temperatura del ambiente y se evapora hasta sequedad bajo vacío. El residuo conteniendo 2-(4-trimetil-siloxipirrolidin-2-on-1-il) acetato de etilo bruto se separa mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyéndose con acetato de etilo. Se obtienen 8 gramos de 2-(4-hidroxi-pirrolidin-2-on-1-il) acetato de etilo en forma de aceite incoloro con un punto de ebullición de 180°C (0,8 mm de Hg).

15. EJEMPLO 2

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

- Se mantiene bajo agitación a la temperatura del ambiente, durante 15 horas, una solución de 7,1 g de 2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il) acetato de etilo (obtenida tal como se ha descrito anteriormente) en 7,1 cc de hidrato amónico (d₂₅ 0,90). Se diluye la mezcla con 40 cc de acetona y se mantiene bajo agitación a la temperatura del ambiente hasta que solidifica el precipitado gomoso en forma de cristales blancos. Mediante filtración bajo vacío y secado se obtienen 5,1 g de 2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)acetamida fundente a 160-162°C. Rf 0,32 gel de sílice (eluyente: acetonitrilo - agua 4:1).

EJEMPLO 3

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

Se procede tal como se ha descrito anteriormente utilizando como material de partida ácido R(-)gamma-amino-beta-hidroxi-butírico y separando sucesivamente

5. R(+)-2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il) acetato de etilo con un punto de ebullición de 179°C (0,8 mm de Hg) y luego la R(+)-2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)acetamida con un punto de ebullición de 135-136°C. $[\alpha]_D^{25} = +36,2^{\circ}$ (agua, c = 1).

10. EJEMPLO 4

3-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)propionamida

Se opera como se ha descrito anteriormente utilizando etil-3-bromopropionato en lugar de bromoacetato de etilo, con lo que se obtiene, en primer lugar, 3-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il) propionato de etilo con un punto de ebullición de 190°C (0,8 mm de Hg) (con descomposición) y luego 3-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)propionamida fundente a 99-100°C.

EJEMPLO 5

20. 2-(4-acetoxipirrolidin-2-on-1-il) acetato de etilo

25. A una solución formada por 2 g de 2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il) acetato de etilo (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 1) en 20 cc de piridina anhidra se adicionan 0,9 cc de cloruro de acetilo. Se deja reposar la mezcla durante una noche a la temperatura del ambiente bajo agitación y luego se vierte en 50 cc de agua conteniendo 14 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo, se recogen las fases orgánicas,

se lava con una solución acuosa saturada de sulfato amónico, luego se anhidrifica y se evapora hasta sequedad. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyéndose con éter etílico y se obtienen 2 g de 2-(4-acetoxipirrolidin-2-on-1-il)acetato de etilo con un punto de ebullición de 158°C (0,1 mm de Hg) - Rf 0,36 gel de sílice (eluyente = acetato de etilo).

EJEMPLO 6

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

10. Se opera tal como se ha descrito en el ejemplo 1 y utilizando, en lugar de bromoacetato de etilo, triclorofeniléster de ácido bromoacético se obtiene 2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il) acetato de triclorofenilo.

15. Se disuelven 5 gramos de 2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)triclorofenil-acetato en 100 cc de alcohol metílico, se enfría la solución hasta 0°C y se le adicionan 10 cc de etilamina; se deja reposar la mezcla durante 48 horas a la temperatura del ambiente, se evapora hasta sequedad y se separa mediante cromatografía, lo que dá 0,4 g

20. de N-etil-2-(4-hidroxipirrolidin-2-on-1-il)acetamida fundente a 84-86°C. Rf 0,23 gel de sílice (eluyente = acetato de etilo).

25. Se sabe que los compuestos del invento exhiben una interesante actividad memorizante que se ha estudiado, principalmente, utilizando como compuesto comparativo el Piracetam, su compuesto mas afin por lo que respecta a la estructura química y comportamiento farmacológico.

Los compuestos se estudiaron según el método

descrito en J. Pharmacol. (Paris) 1972,3, páginas 17-30 en donde los animales que deben tratarse se sumergen en la entrada de un laberinto lleno con agua fría (15°C) a un nivel de 24 cm y tienen que encontrar la salida.

5. Una lámpara dispuesta a la entrada del laberinto ayuda a los animales a encontrar la dirección correcta. En el interior del laberinto existen una serie de compartimientos que los animales deben evitar; la salida está formada por una rejilla rectangular metálica con una inclinación de 45° que descansa sobre el fondo.

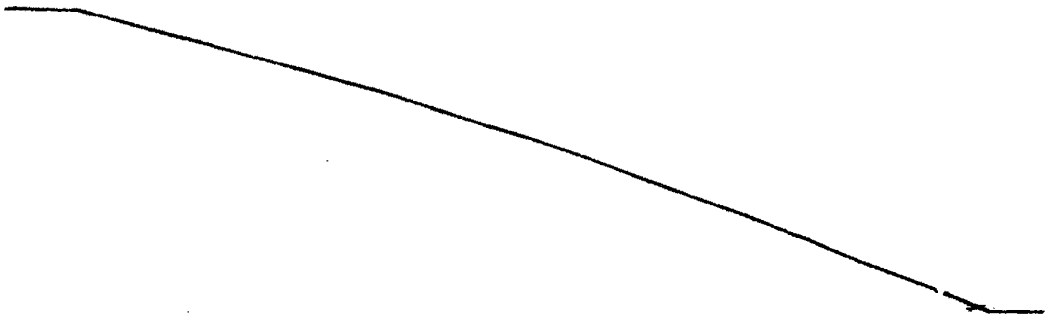
- Se utilizaron ratas macho Wistar con un peso de 160-170 g. Los animales se sumergieron en la entrada y una vez alcanzaron la salida subieron la rejilla inclinada para salirse del agua. Una vez fuera del laberinto
15. se dispusieron una hora al calor bajo una lámpara de I.R. para secarse, introduciéndose luego en sus jaulas hasta el paso sucesivo por el laberinto. Los compuestos que debían estudiarse, así como la solución salina y el compuesto corriente se administraron media hora antes y
 20. una hora después de cada una de las dos pruebas diarias, o sea a 10 a.m. y 4 p.m. Se evaluó el número de errores y el tiempo consumido para salir y se demostró que las ratas tratadas con los compuestos del invento aprendieron con notable mayor rapidez que los animales tratados
 25. con la solución salina y con el compuesto corriente.

En la tabla que sigue se exponen los valores medios + E.S. obtenidos en cada sesión de prueba para el compuesto mas representativo de la clase de compuestos del invento.

De lo anterior puede apreciarse que la 2-(4-hidroxi-
pirrolidin-2-on-1-il) acetamida a la dosis de
10 mg/kg per os es igualmente activa que el Piracetam
a la dosis de 30 mg/kg endoperitonealmente, mientras que
5. a la misma dosis endoperitonealmente exhibe una actividad
aún superior que el Piracetam a la dosis de 30 mg/kg en-
doperitonealmente.

Además, los compuestos del invento no exhiben
ninguna actividad hipotensora, tranquilizante, relajadora
10. de la musculatura y anticonvulsiva. A la dosis de 200 mg/kg
(i.v. sobre gato anestesiado) la 2-(4-hidroxi-
pirrolidin-2-on-1-il)acetamida no tiene efecto sobre la presión
sanguínea arterial y a la misma dosis no tiene efecto
sobre los reflejos mono- y polisinápticos, mientras que
15. a la dosis de 500 mg/kg endoperitonealmente (sobre el
ratón) no tiene efecto sobre el tono corporal y la moti-
lidad espontánea.

Los compuestos del presente invento tienen
actividad mejorada sobre la memorización y exhiben
20. un efecto protector contra las consecuencias de E.E.G,
de una sobredosis de barbitúricos y contra el rendi-
miento reducido después de un daño cerebral (por ejemplo
edema cerebral).



Nº animales	TRATAMIENTO	Dosis mg/kg y vía	Número de errores + E.S.				
			Sesión 1	Sesión 2	Sesión 3	Sesión 4	Sesión 5
40	Salino		18,8±1,2	11,6±1,1	7,4±0,9	5,6±0,9	3,4±0,4
15	2-(4-hidroxi-pirrolidin-2-on-1-il)acetamida	10lp	16,5±3,0	87±1,5	*3,3±1,0	*2,7±1,1	*1,8±0,3
15	2-(4-hidroxi-pirrolidin-2-on-1-il)acetamida	10os	17,0±2,0	8,7±1,6	*4,6±1,0	*2,2±0,5	2,0±0,4
15	piracetam	30lp	18,2±1,7	9,2±2,0	6,8±1,1	*2,1±0,4	2,9±0,9

* diferencia significativa $p < 0.05$

= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

20. vindicaciones.

1. Procedimiento para la preparación de derivados pirrolidínicos, de la fórmula general



en donde

n es un número entero comprendido entre 1 y 3,
 R_1 y R_2 pueden ser iguales o distintos y son hidró-

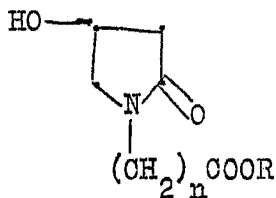
Handwritten signature or mark.

geno, un radical de alquilo con 1 a 3 átomos de carbono y

el asterisco indica el centro de asimetría de la molécula,

5. tanto como enantiómeros separados como sus mezclas, mediante aminólisis con amoníaco o con una amina NHR_1R_2 en donde R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado, a excepción que ambos son hidrógeno, de los compuestos correspondientes de la fórmula:

10.



en donde

y el asterisco tienen el significado antes indicado y

15.

R es un radical de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, triclorofenilo, nitrofenilo y tricloroetilo,

caracterizado porque en una primera etapa, se trata el áci-

20.

do gamma-amino-beta-hidroxibutírico, tanto como enantiómeros separados como sus mezclas, en condiciones anhidras, con un agente sililante, luego, en una segunda etapa, y en presencia de un aceptor de ácido apropiado, elegido del grupo comprendido entre resinas de intercambio iónico

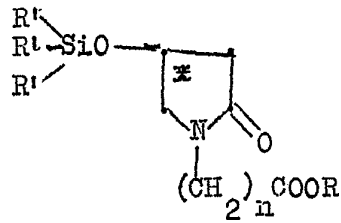
25.

de naturaleza básica, óxido de propileno, óxido de magnesio y calcio, se trata a su vez con el haluro derivado de un éster de un ácido alifático $\text{Hlg} (\text{CH}_2)_n \text{COOR}$ en donde Hlg representa un átomo de bromo, cloro y yodo, R y

40

n tienen el significado antes indicado, ciclizándose después y el silil-derivado obtenido

5.



en donde

R' es el radical metílico o etílico,

n y R y el asterisco tiene el significado antes

10.

indicado,

se hidroliza finalmente para obtener el 4-hidroxiderivado correspondiente de la fórmula general indicada.

15. 2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la segunda etapa de realización del proceso se prefiere como aceptor de ácido el óxido de propileno.

3. Procedimiento para la preparación de derivados pirrolidínicos.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 FEB. 1978

p. a.

p. p.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO

Handwritten mark resembling the number '6'.