



ESPAÑA

78-2474

19 ES	21	10 A1
FECHA DE PRESENTACION		
11 JUL. 1979		

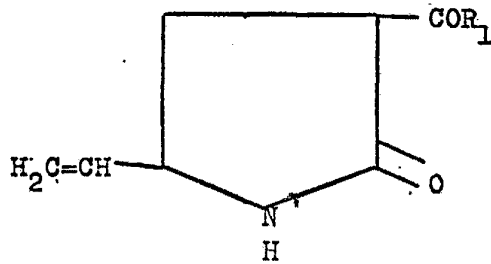
**PATENTE DE INVENCION**

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

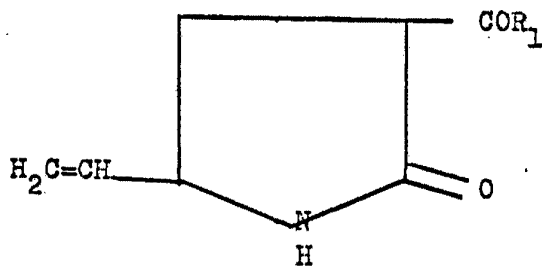
60 PRIORIDADES: 61 NUMERO <b>873/273</b>			62 FECHA <b>30-1-1978</b>			63 PAIS <b>FRANCIA</b>		
64 FECHA DE PUBLICIDAD			65 CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C07C 101/00</b>			66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA <b>476.919</b>		
67 TITULO DE LA INVENCION <b>Procedimiento para la preparación del ácido 4-aminox-5-anílico o una sal del mismo. 1er. desglose de la patente nº 476.919.</b>								
68 SOLICITANTE (S) <b>PERRELL TORAUDE ET COMPAGNIE<sup>s</sup> (Sociedad Francesa)<sup>s</sup></b>								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE <b>67000 STRASBOURG (FRANCIA) 16, rue d'Ankara<sup>s</sup></b>								
69 INVENTOR (ES) <b>1) Maurice Ward GITTON<sup>s</sup> (Nacionalidad inglesa)<sup>s</sup> 2) Gérard Jacques LETERTRE<sup>s</sup> (Nacionalidad francesa)<sup>s</sup></b>								
70 TITULAR (ES)								
71 REPRESENTANTE <b>D. CARLOS ROEB UNGEHEUER<sup>s</sup></b>								

**POOR  
QUALITY**

1 La presente patente de invención se refiere a la prepara-  
ción de nuevos compuestos de 2-pirrolidona de la siguiente  
fórmula general, los cuales son útiles en la preparación  
5 del ácido 4-aminohex-5-inoico que son agentes farmacoló-  
gicos útiles:



10 en donde R<sub>1</sub> es hidroxilo, amino, o butoxi terciario.  
Los compuestos de la siguiente fórmula general I son nue-  
15 vos y útiles como intermedios químicos o materiales de  
partida para la preparación de compuestos farmacológica-  
mente útiles:



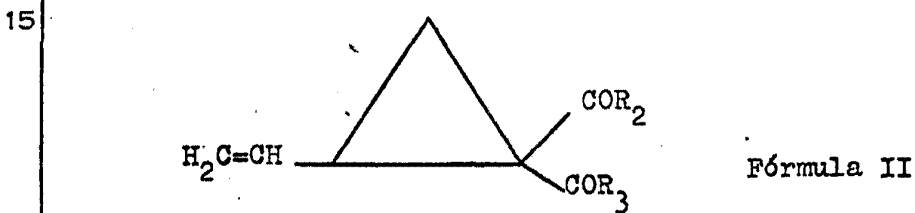
Fórmula I

20 En la fórmula general I anteriormente citada, R<sub>1</sub> es hidro-  
xi, amino o butoxi terciario. Las sales de los compuestos  
25 de la Fórmula general I se incluyen también dentro del  
alcance de esta invención.  
30

1 Las sales de los compuestos de la Fórmula general I en  
donde R<sub>1</sub> es hidroxil incluyen aquellas formadas con bases  
inorgánicas por ejemplo aquellas de metales alcalinos ta-  
les como de sodio o de potasio o de metales alcalino te-  
5 rreos tales como de calcio o magnesio o aminas orgánicas,  
etilamina, ciclohexilamina o piridina.

Los compuestos de la Fórmula general I son 3-carboxi-5-  
vinil-2-pirrolidona, 3-carboxamido-5-vinil-2-pirrolidona y  
10 3-ter-butoxicarbonil-5-vinil-2-pirrolidona.

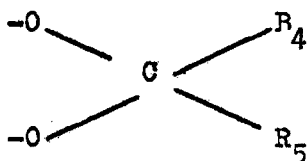
Los compuestos de la Fórmula general I se preparan hacien-  
do reaccionar un derivado del ácido 2-vinilciclopan-1,1-  
dicarboxílico de la fórmula



20 con gas de amoníaco en un solvente polar inerte a una tem-  
peratura de aproximadamente 25°C. a 150°C, durante aproxi-  
madamente 4 a 24 horas. Los solventes apropiados para la  
reacción son por ejemplo formamida, dimetilformamida, N-  
25 metilformamida o alcoholes inferiores tales como metanol,  
etanol, n-propanol, isopropanol o n-butanol.

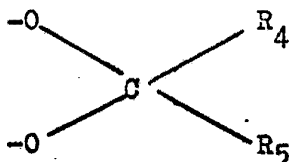
En la fórmula general II anteriormente citada cada uno de  
R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> puede ser igual o diferente y representa un grupo

1 alcoxí de cadena recta o de cadena ramificada de 1 a 4  
 5 átomos de carbono por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi,  
 isopropoxi, n-butoxi o butoxi terciario o  $R_2$  y  $R_3$  son igua-  
 les y representan un grupo alcoxí de cadena recta o de ca-  
 dena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono por  
 ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, butoxi terciario, neo-  
 pentoxi o n-hexiloxi o un grupo alquenciloxi de cadena recta  
 10 o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de car-  
 bono, por ejemplo, 2-propenciloxi, 1-metil-2-propenciloxi,  
 2-buteniloxi o viniloxi o  $R_2$  y  $R_3$  juntos representan un  
 grupo alquilendioxo inferior que tiene la estructura



20 en donde cada uno de  $R_4$  y  $R_5$  pueden ser iguales o diferen-  
 tes y representa un grupo alquilo de cadena recta que tie-  
 ne de 1 a 4 átomos de carbono es decir metilo, etilo, n-  
 propilo y n-butilo.

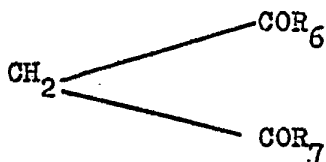
25 En la reacción de amoníolisis cuando un compuesto de la  
 Fórmula general II en donde  $R_2$  y  $R_3$  juntos forman el gru-  
 po:



30

1 que se describe en lo que antecede, se obtendrá el compues-  
to de la Fórmula I en donde  $R_1$  es hidroxí. Cuando un com-  
puesto de la fórmula II en donde ya sea uno o ambos de  $R_2$   
y  $R_3$  es un grupo alcoxi que contiene ramificación terciaria  
5 en el primer átomo de carbono, se obtendrán los com-  
puestos de la Fórmula I que contienen el grupo alcoxi co-  
rrespondiente como el substituyente  $R_1$ . Cuando cualesquiera  
o ambos de  $R_2$  y  $R_3$  representa un grupo alquenciloxi o un  
grupo alcoxi que no contiene ramificación terciaria en el  
10 primer átomo de carbono, se obtienen los compuestos de la  
Fórmula general I en donde  $R_1$  es hidroxí o amino. Se ha en-  
contrado que las temperaturas de reacción más bajas es de-  
cir temperaturas de aproximadamente 25° a 60°C. favorecen  
15 la formación de los compuestos de la fórmula I en donde  
 $R_1$  es hidroxí mientras que las temperaturas más elevada es  
decir de aproximadamente 60° a 150°C, favorecen la forma-  
ción de los compuestos de la fórmula I en donde  $R_1$  es ami-  
no.  
20 Los compuestos de la Fórmula general II en donde  $R_2$  y  $R_3$   
son iguales o diferentes y representan un grupo alcoxi de  
cadena recta o de cadena ramificada de 1 a 4 átomos de car-  
25 bono o  $R_2$  y  $R_3$  son iguales y representan un grupo alcoxi  
de cadena recta o de cadena ramificada que tienen de 1 a 6  
átomos de carbono o un grupo alquenciloxi de cadena recta o  
de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.  
30

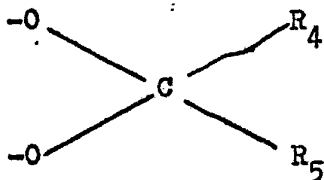
1 ya se conocen en el ramo o pueden prepararse mediante los  
procedimientos conocidos generalmente en el ramo. Por ejem-  
plo, estos compuestos de la Fórmula II pueden prepararse me-  
diante condensación de un malonato apropiado de la Fórmula



Fórmula III

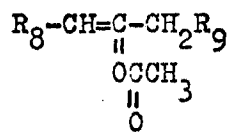
10 con 1,4-dibromo-2-butano tal y como se describe generalmen-  
te por R. W. Kierstead y otros., J. Chem. Soc. 1952, 3610-  
16. En la fórmula general III anterior, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son igua-  
les o diferentes y representan un grupo alcoxi de cadena  
15 recta o de cadena ramificada de 1 a 4 átomos de carbono o  
R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son iguales y representan un grupo alcoxi de cadena  
recta o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de  
carbono o un grupo alqueniloxi de cadena recta o de cadena  
20 ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de la Fórmula general II en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>  
juntos representan un grupo alquilendioxo inferior de la  
estructura



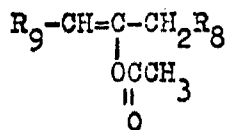
30

tal y como se define en la que antecede, ya se conoce en el  
ramo o pueden prepararse tratando una mezcla del ácido 2-  
vinilciclopropan-1,1-dicarboxílico y un derivado de ace-  
tato de vinilo de la fórmula



Fórmula IV

Teniendo el isómero del mismo la fórmula

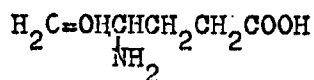


Fórmula V

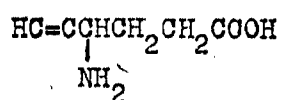
o una mezcla de los isómeros en donde cada uno de R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>  
es hidrógeno o un alquilo de cadena recta que tiene de 1  
a 3 átomos de carbono, con ácido sulfúrico concentrado tal  
y como se ilustra más completamente en los ejemplos es-  
pecíficos que se darán a continuación.

Los compuestos de la fórmula general I son útiles en la  
preparación del ácido 4-aminohex-5-enóico y del ácido 4-  
aminohex-5-inóico que tienen las siguientes estructuras.

respectivas:



Fórmula VI



Fórmula VII

1 Los compuestos de las Fórmulas VI y VII son inhibidores  
irreversibles de la transaminasa del ácido gamma-aminobu-  
tírico haciendo que estos compuestos sean útiles en el tra-  
5 tamiento de trastornos de la función del sistema nervioso  
central tal y como se da a conocer en la Patente Nortea-  
mericana Número 3.960,927 expedida el primero de Junio de  
1976 y Número 3,959,356 expedida el 25 de Mayo de 1976.  
Al preparar el compuestos de la Fórmula VI a una sal del  
10 mismo, un compuesto de la Fórmula I se trata con un exceso  
de un ácido fuerte a temperatura de aproximadamente 100° a  
150°C. durante aproximadamente 2 a 24 horas. Alternativa-  
mente, un compuesto de la fórmula I puede tratarse con un  
15 exceso de una base fuerte seguido por tratamiento con un  
exceso del ácido fuerte tal y como se ha descrito en lo  
que antecede. Los ácidos fuertes apropiados son por ejem-  
plo ácido clorhídrico, bromhídrico, metansulfónico, toluen-  
20 sulfónico, o trifluoacético. Las bases fuertes apropiadas  
son por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de pota-  
sio. Cuando se desea la base libre del compuesto de la Fór-  
mula VI la sal de ácido formada de esta manera se trata con  
25 una base por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de po-  
tasio o se aplica a una resina de intercambio de iones de  
ácido.  
Al preparar el compuesto de la Fórmula VII o una sal del  
30 mismo, un compuesto de la Fórmula I se trata con una base

1 fuerte en un solvente de alcohol inferior tal como meta-  
nol etanol o isopropanol a una temperatura de aproximada-  
mente 20°C. a la temperatura de reflujo del solvente du-  
rante aproximadamente 6 a 24 horas cuando R<sub>1</sub> es amino.  
5 Cuando R<sub>1</sub> en el compuesto de la fórmula I es hidroxí o  
butoxi terciario, es innecesario el tratamiento con una  
base anteriormente descrita. El compuesto de 3-carboxi-5-  
vinil-2-pirrolidona o su éster de butilo terciario se des-  
10 carboxila luego. La descarboxilación puede lograrse me-  
diante varios métodos generalmente conocidos en el ramo.  
Por ejemplo, el derivado de 3-carboxi y/o su éster de bu-  
tilo terciario se puede tratar con ácido acético anhidro  
15 durante aproximadamente 6 a 24 horas a temperatura de apro-  
ximadamente 110° a 120°C. Asimismo, el compuesto de 3-car-  
boxi puede tratarse a una temperatura que excede la tem-  
peratura de fusión del compuesto durante aproximadamente  
20 4 a 20 horas para efectuar la descarboxilación. El calen-  
tamiento del compuesto de 3-carboxi con quinolina a tem-  
peratura de aproximadamente 120° a 180°C. Durante aproxi-  
madamente 4 a 12 horas también logrará la descarboxila-  
25 ción. La descarboxilación puede también lograrse convir-  
tiendo el compuesto de 3-carboxi en la sal de bario o cal-  
cio correspondiente y calentando la sal a temperatura de  
120° a 160°C, durante aproximadamente 4 a 12 horas. El  
30 método preferido es el tratamiento con ácido acético an-

1 hidro.

5 El derivado de 4-vinil-2-pirrolidona formado de esta manera se trata en un solvente de hidrocarburo clorado tal como cloroformo, cloruro de metileno, clorobenceno o tetraclo-

10 ruro de carbono o ácido acético, con bromo a temperatura de aproximadamente 0<sup>o</sup>a 30<sup>o</sup>C. con agitación durante apro-

15 ximadamente 4 a 24 horas. Se usan cantidades equimolares del bromo y de la 4-vinil-2-pirrolidona. El compuesto de dibromo formado de esta manera en un solvente de éter tal como éter de dietilo, tetrahidrofurano o p-dioxano o amo-

20 níaco líquido, se trata con una base fuerte y luego se agita durante aproximadamente 1 a 40 horas a temperatura de aproximadamente -80<sup>o</sup> a 120<sup>o</sup>C., seguido por enfriamien-

25 to rápido con agua. Las bases fuertes apropiadas son por ejemplo alquil-litio, tal como butil-litio o fenil-litio, di-alkilamida de litio tal como diisopropilamida de li-

30 tio, tetrametilpiperidida de litio, amida de litio, amida de sodio, amida de potasio o butóxido terciario de potasio. Un método preferido es el uso de butóxido terciario de potasio en tetrahidrofurano a temperatura que varían de -80<sup>o</sup> a -40<sup>o</sup>C. La 5-acetilen-2-pirrolidina formada de esta manera se hidroliza con ácido por ejemplo mediante tratamiento con ácido acuoso tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, metansulfónico, toluensulfónico, o trifluoa-

cético a la temperatura de reflujo durante aproximadamente

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

2 a 6 horas. La sal de ácido formada de esta manera del compuesto de la Fórmula VII puede convertirse en la base libre mediante tratamiento con una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o mediante aplicación a una resina de intercambio de ión de ácido.

Los procedimientos anteriormente descritos para preparar los compuestos de las Fórmulas VI y VII ofrecen ciertas ventajas con respecto a los métodos conocidos en el ramo tales como rendimiento aumentado del producto y menores pasos. Asimismo, los procedimientos anteriormente descritos son más económicos y más seguros que los métodos conocidos del ramo anterior.

También cuando se prepara un compuesto de la Fórmula I a partir de un derivado de ciclopropano de la Fórmula II como se describe en lo que antecede, el compuesto de la Fórmula I no necesariamente tiene que aislarse para convertir ya sea el compuesto de la Fórmula VI a la Fórmula VII.

Los ejemplos específicos siguientes ilustran adicionalmente la invención.

EJEMPLO 1

6,6-Dimetil-2-vinil-5,7-dioxaespiro (2,5) octan-4,8-dio-  
na.

A una mezcla de 31,2 gramos de ácido 2-vinilciclopropan-1,1-dicarboxílico y 26 gramos de acetato de isopropenilo

1 enfriado en un baño de hielo-agua se añaden 3,6 gramos de  
ácido sulfúrico concentrado, por gotas, a través de un pe-  
río de media hora. La mezcla de reacción se agita duran-  
te una hora adicional a temperatura ambiente después de  
5 lo cual la solución se diluye con éter y se extrae con bi-  
carbonato de sodio acuoso al 5 por ciento. La capa orgá-  
nica se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación de  
los materiales volátiles dejan un residuo que se cristali-  
za de hexano-benceno, (aproximadamente 5:1) para propor-  
10 cionar la 6,6-dimetil-2-vinil-5,7-espiro (2,5)octan-4,8-  
diona, de temperatura de fusión de 51° a 53°C.

EJEMPLO 2

1,1-Bis-etoxicarbonil-2-vinilciclopropano

15 A una solución de 18,4 gramos (2 equivalentes) en 300 mi-  
lilitros de etanol anhidro se añaden rápidamente 164 gra-  
mos (1 equivalente) de malonato de dietilo. Se añade len-  
tamente 1,4-Dicloro-2-butano (mezcla al 98 por ciento de  
20 cis y trans, Aldrich) (50 gramos, 1 equivalente) a la sus-  
pensión caliente agitada del malonato de sodio de dietilo  
durante 15 minutos después de lo cual la mezcla se somete  
a reflujo durante 3 horas. Al enfriarse la mezcla se vacía  
25 en 1,2 litros de agua y un aceite se aísla mediante extra-  
cción del éter.- El extracto etereo se seca sobre sulfato  
de magnesio y se destila para proporcionar el 1,1-bis-eto-  
xi-carbonil-2-vinilciclopropano, de temperatura de ebulli-  
30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

ción de 108° a 116°C/ 14 milímetros.

EJEMPLO 3

3-Carboxamido-5-vinil-2-pirrolidona

Se hace burbujear gas de amoníaco a través de una solución de 3 gramos de 1,1-bis-etoxicarbonil-2-vinilciclopropano en 20 mililitros de formamida a temperatura de 120° a 130°C. durante 16 horas. La solución se concentra al alto vacío, el residuo resultante se disuelve en la cantidad mínima de agua y la solución se extrae con éter. Se forman cristales de la solución acuosa y se filtran y se recristalizan de metanol para proporcionar la 3-carboxamido-5-vinil-2-pirrolidona de temperatura de fusión de 215°C.

EJEMPLO 4

3-Carboxi-5-vinil-2-pirrolidona

Se hace burbujear gas de amoníaco a través de una solución agitada de 5 gramos de 6,6-dimetil-2-vinil-5,7-dioxaspiro (2,5-)octan-4,8-diona en 35 mililitros de dimetilformamida. La temperatura de la mezcla aumentó de 20° a 55°C. durante 30 minutos. La mezcla se agita durante 3.5 horas durante cuyo periodo de tiempo la temperatura regresa a 20°C. La mezcla se concentra al alto vacío. El residuo resultante se trata con ácido clorhídrico diluído (5 por ciento) y se extrae con éter. La evaporación del extracto de éter seco (sobre sulfato de magnesio) proporciona la 3-carboxi-5-vinil-2-pirrolidona o el ácido 2-

1 oxo-5-vinil-3-pirrolidinilcarboxílico, de temperatura de fusión de 143° a 144°C.

EJEMPLO 5

Acido 4-aminohex-5-enóico

5 Una mezcla de 1,5 gramos de 3-carboxamido-5-vinil-2-pirrolidona, 20 mililitros de ácido clorhídrico concentrado y 10 mililitros de ácido acético glacial se somete a reflujo durante 16 horas después de lo cual la solución se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se disuelve en una cantidad mínima de agua. La solución acuosa se extrae con éter, se trata con carbón vegetal y se neutraliza usando amoníaco acuoso de 2 M. La solución neutral se aplica a una columna de Amberlite I. R. 120 y el producto se eluye con amoníaco acuoso de 2M. La solución de amoníaco se evapora dejando un residuo que se recristaliza de acetona acuosa para proporcionar el ácido 20 4-aminohex-5-enóico, de temperatura de fusión de 208° a 210°C.

EJEMPLO 6

Acido 4-aminohex-5-enóico

25 Se hace burbujear gas de amoníaco a través de una solución de 30 gramos de 1,1-bis-etoxicarbonil-2-vinilciclopropano en 150 mililitros de formamida a temperatura de 120° a 125°C. durante 16 horas. La solución se concentra al alto vacío y el residuo resultante se disuelve en una mezcla de 30

1 75 mililitros de ácido acético glacial y en 150 mililitros  
de ácido clorhídrico concentrado. La solución se somete  
a reflujo durante 16 horas se evapora hasta sequedad bajo  
presión reducida y el residuo se trata con 10 mililitros  
5 de hidróxido de amonio de concentración 5 N. La solución  
de hidróxido de amonio se evapora hasta sequedad y el re-  
siduo se agita con 200 mililitros de ácido acético glacial  
caliente. El sólido se filtra, el ácido acético se evapora  
10 bajo presión reducida y el residuo se disuelve en una can-  
tidad mínima de agua. La solución se trata con carbón ve-  
getal y luego con acetona hasta que el ácido 4-aminohex-5-  
enólico se cristaliza, de temperatura de fusión de 208° a  
15 210°C.

EJEMPLO 7

Acido 4-aminohex-5-inólico.

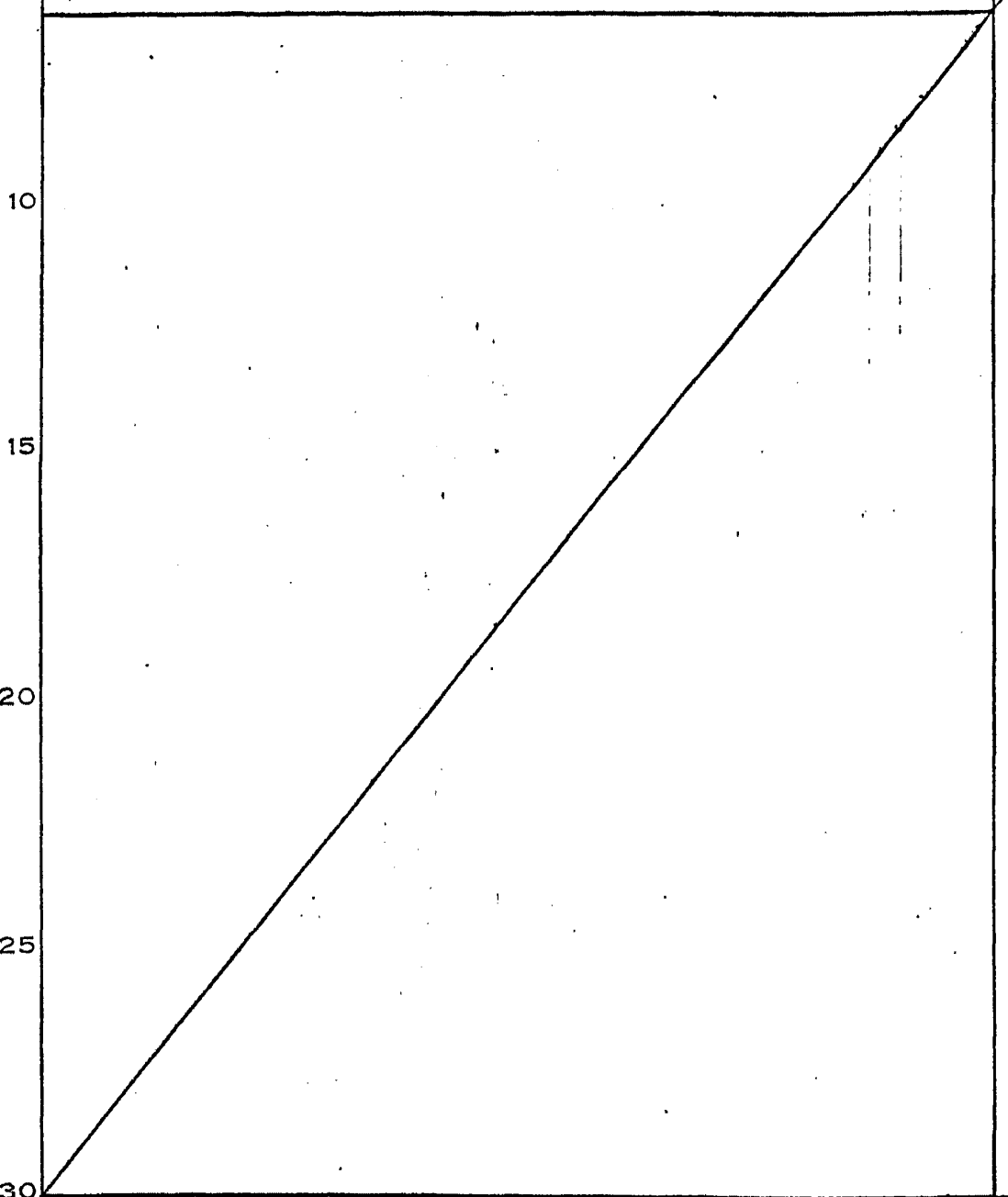
184 miligramos (0,008 moles) de sodio  
20 en 50 mililitros de etanol absoluto se añade 1 gramo  
(0,0065 moles) de 3-carboxamido-5-vinil-2-pirrolidona. La  
mezcla se somete a reflujo durante 16 horas y luego se eva-  
pora hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua y la  
25 solución se neutraliza mediante la adición de ácido clor-  
hídrico diluído. La solución se hace pasar a través de una  
resina de intercambio IR 120 y el eluato se evapora hasta  
sequedad para proporcionar 3-carboxi-5-vinil-2-pirrolido-  
30 na como un aceite viscoso. Una solución de 0,78 gramos del

1 aceite viscoso en ácido acético glacial se somete a re-  
flujo durante 16 horas. La evaporación de la solución  
hasta sequedad proporciona la 5-vinil-2-pirrolidona. A  
5 una solución agitada de 8.88 gramos (0.08 moles) de 5-vi-  
nil-2-pirrolidona en 50 mililitros de tetracloruro de  
carbono a temperatura de 25°C, se añade lentamente una so-  
lución de 12.8 gramos (0.08 moles) de bromo en 20 milili-  
10 tros de tetracloruro de carbono. La mezcla se agita has-  
ta que el color de bromo desaparece y luego se evapora  
hasta sequedad bajo presión reducida usando un baño de  
agua a temperatura de 40°C. El residuo resultante se re-  
cristaliza de etanol para proporcionar 5-(1,2-dibrometil)  
15 -2-pirrolidona, 2,5 gramos de la cual se añaden a una so-  
lución de 1.28 gramos (6 equivalente) de sodio en 100 mi-  
lilitros de amoníaco líquido. La mezcla se coloca en un  
recipiente de presión de acero inoxidable durante 2 días a  
20 temperatura de 25°C. después de lo cual se añaden 1.51  
gramos de cloruro de amoníaco. El amoníaco se deja evaporar  
en una atmósfera de nitrógeno. El residuo se trata con  
25 120 mililitros de ácido clorhídrico de 3 M y se somete a  
reflujo durante 16 horas y luego se evapora hasta seque-  
dad. El residuo se purifica usando una columna de resina  
IR 120 y el producto se cristaliza de alcohol acuoso para  
30 proporcionar el ácido 4-aminohex-5-inóico de temperatura  
de fusión de 240°C.

1

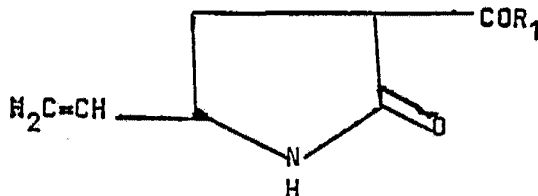
De manera semejante en el procedimiento anterior el derivado de dibromo puede tratarse con butóxido terciario de potasio en tetrahidrofurano durante de 1 a 2 horas a temperatura de  $-60^{\circ}\text{C}$ . seguido de hidrólisis ácida y purificación para proporcionar el producto.

5



REIVINDICACIONES

1 - Procedimiento para la preparación del ácido 4-aminohex-5-enoico o una sal del mismo, caracterizado porque consiste en tratar un compuesto de pirrolidona de la fórmula



en donde R<sub>1</sub> es hidroxilo, amino, o butoxi terciario con un exceso de un ácido fuerte, precedido opcionalmente mediante tratamiento con un exceso de una base fuerte a temperatura de aproximadamente 100° a 150°C, durante aproximadamente 2 a 24 horas seguido por tratamiento con una base o la aplicación a una resina de intercambio de ión de ácido cuando se desea la base libre.

2 - Procedimiento para la preparación del ácido 4-aminohex-5-enoico o una sal del mismo.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva y consta de 17 hojas de texto foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 JUL. 1979

CARLOS ROEB  
P. P.

Fde: Francisco del Pozo