



430.139

PATENTE DE INVENCION

Ref. M 13/00/36/1011.

Int. Cl.: C07D 11A 61K

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de hidrazidas del
ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético.

Solicitante: CHEMISCHES LABORATORIUM FRITZ-WALTER LANGE GmbH &
Co.KG., entidad alemana, residente en Königswieserstr
26, 8035 Gauting, República Federal Alemana.

La invención se refiere a un procedimiento para
preparar nuevas hidrazidas de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-
acético. Estas hidrazidas, como sustancias de partida,
ofrecen especiales ventajas en la obtención de las aceta-
midas correspondientes.

Además, estas hidrazidas o bien 1,2-bis-hidrazidas tienen como tales propiedades farmacológicas, por ejemplo, como psicofármacos.

5 La sustancia (2-oxo-pirrolidin-1)-acetamida se ha empleado en los últimos tiempos bajo el nombre genérico Piracetama como medicamento contra la enfermedad de viaje, para el tratamiento de involución senil (A.J. Stegink, Arzneimittelforschung 22, 1972, nº 6, págs. 975-977) y como medio nootrópico para influenciar favorablemente la capacidad de estudio (W. Strehl, A. Brosswitz, Therapiewoche 36, 1972, n.º 2975).

10 Por la publicación alemana DOS 1.620.608 es conocido que la (2-oxo-pirrolidin-1)-acetamida se puede obtener de (2-oxo-pirrolidin-1)-acetato de etilo por
15 amidación con amoníaco. Según este procedimiento se obtienen sin embargo solamente productos muy impuros que, para su purificación, se han de recrystalizar varias veces; esto no solo implica un considerable esfuerzo industrial sino que conduce además a pérdidas en rendimiento. Además, en este procedimiento se precisan excesos extraordinariamente grandes de amoníaco, esto es,
20 más de diez veces las partes de NH_3 que son estequiométricamente necesarias para la reacción. Se han de retirar entonces más de 9 moles de amoníaco por mol de (2-oxo-
25 pirrolidin-1)-acetamida y elaborar y/o eliminar bajo un

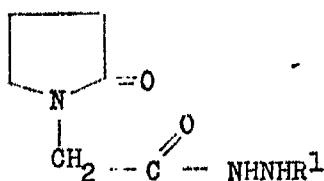
gasto considerable. Además, este procedimiento conocido precisa de cantidades muy considerables de disolvente, lo que asimismo conduce a considerables gastos en el procedimiento y en los costes. Se presentan otros inconvenientes en el procedimiento conocido, entre otros en la manipulación de los dispositivos y con respecto a la contaminación del ambiente debido a que, durante la reacción, el amoniac

5

co se introduce constantemente en forma de gas. El cometido de la invención es, por lo tanto, la obtención de tales compuestos químicos que en la reacción a las correspondientes acetamidas permitan una simplificación en las reacciones y en la manipulación de los dispositivos y, al mismo tiempo, eviten el empleo de grandes excesos de componentes de la reacción. Según la presente invención este cometido se soluciona con ayuda de nuevas hidrazidas de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético de fórmula

10

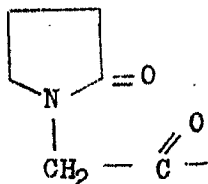
15



I

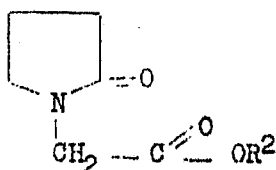
donde R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula

25



II

Estas nuevas hidrazidas se obtienen reaccionar éster de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético de fórmula



10 donde R^2 significa un grupo alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, con hidrazina o con un derivado hidrazínico de fórmula I, donde R^1 significa un átomo de hidrógeno.

15 En una forma de ejecución especial se ha previsto en este procedimiento que se emplee éster de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético de fórmula III donde R^2 tenga el significado de $-CH_3$ ó C_2H_5 .

Esta reacción se puede realizar en presencia de un disolvente. Además, en la reacción se puede emplear temperatura más elevada.

20 Este procedimiento es industrialmente de fácil realización. Se obtienen productos finales puros en muy buenos rendimientos.

25 Una ventaja especial de este procedimiento consiste en que, por ejemplo, el éster del ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético, empleado como sustancia de partida, se puede utilizar en calidad industrial o bien en su forma en

bruto, tal y como se obtiene de su procedimiento de fabricación. Si se quieren emplear los ésteres de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético (es decir también otros) hasta ahora conocidos se observa que estos están solamente disponibles en forma muy impurificada y, debido a los altos puntos de ebullición, son difíciles y costosos de purificar. La impureza de estos ésteres de ácido acético no tiene importancia alguna en el procedimiento de la presente invención ya que la formación de la hidrazida se desarrolla siempre en forma llana y se obtienen hidrazidas de muy alta pureza.

La reacción de los ésteres de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético de fórmula III con hidrazina se desarrolla por lo general en forma exotérmica y comienza por lo tanto espontáneamente al mezclar los componentes entre sí. Aquí depende la velocidad de reacción, entre otros, de la reactividad de la agrupación éster. La temperatura de la mezcla, cuya reacción ya comienza por ejemplo a temperatura ambiente, se puede elevar bien por el desarrollo del propio calor de reacción o también mediante alimentación adicional de calor desde el exterior. De esta manera se ajusta la velocidad de reacción a la reactividad de los componentes.

Debido a la reactividad de este éster se da preferencia al empleo del éster metílico del ácido (2-oxo-

pirrolidin-1)-acético. Al igual forma se puede emplear sin embargo también el éster de etilo, el éster de propilo, el éster de isopropilo o el éster de butilo.

5 Es conveniente emplear para esta reacción adicionalmente un disolvente, por ejemplo, alcoholes inferiores, tales como metanol o isopropanol. Mediante el empleo de un disolvente se puede regular la reacción aún con más exactitud y regular el aumento de la temperatura hasta un nivel determinado. El empleo adicional de un disolvente tiene influencia sobre la distribución térmica
10 en la mezcla de reacción, sobre la velocidad de reacción y, por lo tanto, sobre la totalidad de la reacción. Si a continuación de la mezcla de los componentes (mediante goteado del éster) la temperatura se aumenta hasta ebullición del disolvente, se puede regular mediante la selección
15 del disolvente también exactamente esta temperatura. Así, por ejemplo, en la reacción con el acetato de metilo en metano o isopropanol, a continuación de la mezcla de los componentes, se calienta aún durante algunas horas a reflujo. A continuación cristaliza la hidrazida deseada de
20 la mezcla de reacción enfriada y se puede aislar fácilmente, lavar ulteriormente con un disolvente y secar a temperatura ambiente.

25 Para la reacción del éster de fórmula III con hidrazina se precisan para la formación de la hidrazida en este procedimiento proporciones aproximadamente molares,

es decir, 1 mol de éster por 1 mol de hidrazina. Convenientemente se trabaja sin embargo con un pequeño exceso de hidrazina, por ejemplo, con 1,1 o 1,2 moles de hidrazina por 1 mol de éster. En este procedimiento se
5 puede emplear el hidrato de hidrazina usual, industrialmente obtenible. Siempre que se empleen disolventes que contengan reducidas cantidades de agua y/o hidrato de hidrazina, el agua es expulsada primeramente y con facilidad por la destilación azeotrópica por lo que no molesta.
10 ta.

Si se emplea menos de 1 mol de hidrazina por mol de éster, por ejemplo, 0,9 moles de hidrazina no se presentan dificultades a pesar del exceso teórico de éster en la mezcla de reacción. Con un exceso de éster puede
15 la hidrazina de fórmula I primeramente formada, donde R^1 significa hidrógeno, seguir reaccionando con el éster formándose la hidrazina de fórmula I donde R^1 significa un grupo de fórmula II. Si de esta manera se forman ambas hidrazinas una al lado de la otra no se presentan dificultades para separar estas sustancias entre sí.
20

La hidrazina de fórmula I, donde R^1 significa hidrógeno, se disuelve, por ejemplo, en metanol caliente o en isopropanol caliente, mientras la hidrazida de fórmula I, donde R^1 significa un grupo de fórmula II, solamente

es soluble en metanol caliente.

Esto significa que primeramente se puede separar limpiamente uno de los compuestos con isopropanol caliente.

5 La formación de la hidrazida de fórmula I, donde R^1 significa un grupo de fórmula II, esto es la hidrazida del ácido 1,2-bis-(2-oxo-pirrolidin-1)-acético, se efectúa por lo general a temperatura más elevada (por encima de los 50°, preferentemente entre 100 y 180°C) con
10 solo reducidas partes de disolvente o bien sin el empleo de disolventes, y con un exceso en éster correspondiente si se parte de hidrazida como segundo componente de reacción, o bien por reacción directamente entre la hidrazida del ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético y el éster de ácido
15 (2-oxo-pirrolidin-1)-acético. Si como disolventes se emplean aquellos con un punto de ebullición más alto y por ejemplo en pequeñas cantidades, por ejemplo, butanoles o isobutanol o mezclas de los mismos, se puede aumentar, mediante correspondientes proporciones cuantitativas de
20 las sustancias de partida, la formación de la 1,2-bis-hidrazida. El empleo de reducidas cantidades de disolvente tiene aquí la ventaja de que se obtiene una pulpa cristalina suspendida en el disolvente que se puede elaborar con facilidad. También se pueden mezclar como componentes
25 de partida por ejemplo, hidrazida de ácido (2-oxo-pirroli-

din-1)-acético y éster metílico de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético sin disolvente, calentar, y volviendo a disolver en metanol obtener la 1,2-bis-hidrazida pura.

5 Las hidrazidas de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético de fórmula I se pueden transformar en forma extraordinariamente pura, mediante reducción o bien hidrogenación, en (2-oxo-pirrolidin-1)-acetamida. Para esta reacción se pueden emplear las hidrazidas de fórmula I tanto en la forma en la que R^1 significa hidrógeno, como también
10 en la otra forma en la que R^1 significa un grupo de fórmula II. También se pueden emplear mezclas de estas dos sustancias sin que se presenten desventajas. Por esta razón las hidrazidas de la presente invención no precisan ser aisladas, ya que se pueden aislar muy fácilmente en
15 forma muy pura en el caso de obtenerse de una variante del procedimiento (disolvente, temperatura, proporciones molares, etc.) en forma de mezcla.

20 Según el procedimiento de la presente invención se obtienen las hidrazidas en rendimientos prácticamente cuantitativos.

La invención se explica con más detalle a continuación a base de ejemplos.

Ejemplo 1

25 Obtención de hidrazida de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético.

En una solución de 38 g de hidrazina en 200 cc de isopropanol se gotean, bajo agitación, 157 g (1 mol) de éster metílico de (2-oxo-pirrolidin-1)-acético. La reacción transcurre exotérmicamente; después se ajusta la velocidad del goteo. Mediante influenciación desde el exterior y mediante la velocidad del goteo se puede cuidar de que la temperatura suba lentamente a unos 50°C. Seguidamente se calienta la mezcla de reacción aún durante 3 horas bajo reflujo. A continuación se deja enfriar la mezcla de reacción. De la mezcla de reacción fría cristaliza la hidrazida en forma de cristales incoloros. La pulpa de cristal se separa por succión, se lava ulteriormente 2 veces con isopropanol frío y se seca a temperatura ambiente.

El rendimiento en hidrazida asciende a 142,9 g (91 % de la teoría); el punto de fusión es de 58°C.

La determinación de nitrógeno dá lo siguiente:

N calculado: 26,74 %

N hallado: 26,87 %

La lejía madre se emplea sin modificar para la siguiente carga, aumentándose así el rendimiento fácilmente a un 96 % de la teoría.

Ejemplo 2

Obtención de hidrazida de ácido 1,2-bis-(2-oxo-pirrolidin-1)-acético.

Una mezcla de 157 g (1 mol) de hidrazida de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético y 157 g (1 mol) de éster metílico del ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético se calienta bajo agitación durante 24 horas a 150 - 170°C. La mezcla de reacción se deja entonces enfriar. La mezcla de reacción enfriada a temperatura ambiente se calienta a continuación con 400 cc de metanol bajo agitación al reflujo hasta que se disuelva totalmente.

Al enfriar cristalizan cristales incoloros que se separan por succión, se lavan con isopropanol y se secan a 50°C. Se obtiene la hidrazida deseada en un rendimiento de 234,3 g (83 % de la teoría); punto de fusión 171°C.

La determinación del nitrógeno da lo siguiente:

N calculado: 19,85 %

N hallado : 19,84 %

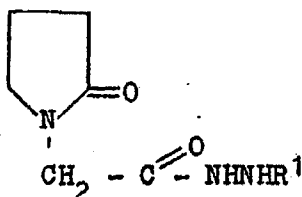
La lejía madre se puede emplear en forma invariada de nuevo para varias cargas aumentándose así el rendimiento a un 94 %.

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Paten-

te de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDRAZIDAS DEL ACIDO (2-OXO-PIRROLIDIN-1)-ACETICO; caracterizándose por lo siguiente:

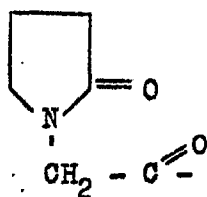
5 1ª.- Procedimiento para la obtención de hidrazidas del ácido (2-oxo-pirrolidín-1)-acético, de fórmula



10

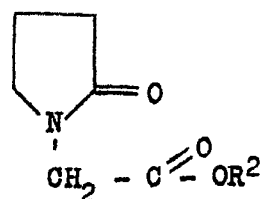
donde R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula

15



caracterizado porque se hace reaccionar un éster del ácido (2-oxo-pirrolidín-1)-acético de fórmula

20



25

donde R² significa un grupo alquilo inferior con 1 a 4 áto-



mos de carbono, con un derivado de hidrazina de fórmula I, donde R¹ significa hidrógeno.

24.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea éster de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético de fórmula III donde R² significa -CH₃ ó -C₂H₅.

34.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un disolvente.

44.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperatura elevada.

54.- Procedimiento para la obtención de hidrazidas del ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas, escritas a máquina por una sólo cara.

25 NOV. 1974

Madrid,

CHEMISCHES LABORATORIUM FRITZ-WALTER LANGE GmbH & Co.KG.

A. GÓMEZ ACELLO Y HOYOS
Firmado en Gasta Fomador