

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: M 13/00/36/1014.

430140

Int. Cl. C07D // A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de (2-oxo-pirrolidin-1)-acetamida.

=====

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 la obtención de (2-oxo-pirrolidin-1)-acetamida.

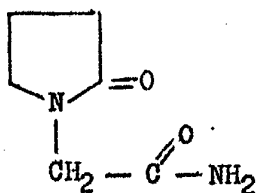
La sustancia (2-oxo-pirrolidin-1)-acetamida se ha empleado en los últimos tiempos bajo el nombre genérico Piracetama como medicamento contra la enfermedad de

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, pág. 2975).

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 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, más de diez veces las partes de NH_3 que son estoquiométricamente necesarias para la reacción. Se han de retirar entonces más de 9 moles de amoníaco por mol de (2-oxo-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 amoníaco se introduce constantemente en forma de gas.

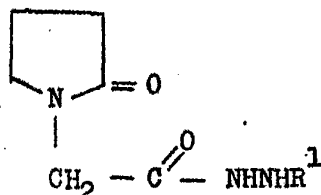
El cometido de la invención es, por lo tanto, la obtención de un procedimiento especialmente sencillo y llano para la obtención de (2-oxo-pirrolidin-1)-acetamida de fórmula



10

en mayores rendimientos.

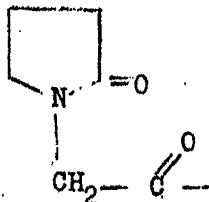
Según la presente invención este cometido se soluciona debido a que un hidrazida de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético de fórmula



15

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

20



25

o una mezcla de estos hidrazidas, se reduce.

Especialmente preferencia tiene la realización de la reacción como hidrogenación a presión con hidrógeno molecular en presencia de catalizador de hidrogenación. Aquí se puede realizar la hidrogenación a una presión entre 5 y 30 atmósferas y a temperatura más elevada, preferentemente entre 80° y 150° en un disolvente orgánico. Disolventes orgánicos preferentes son metanol, etanol, isopropanol y/o butanoles.

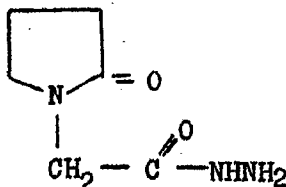
La hidrogenación a presión efectuada con hidrógeno molecular se realiza en presencia de los catalizadores de hidrogenación usuales, por ejemplo, con contactos Raney, tales como níquel Raney, contactos de metales nobles sobre soportes, tales como paladio (o platino, rodio, rutenio, etc.) sobre carbón u otros metales arbitrarios catalíticamente activos, sobre soportes arbitrarios, además los catalizadores de metal complejo conocidos, contactos de esqueleto, etc.

Para la reducción de las hidrazidas de fórmula II se pueden emplear también otros procedimientos de reducción, por ejemplo, la reducción con alanato de litio (hidruro de litio-aluminio) que normalmente se emplea en solución etérea; además es adecuada la reducción con el sistema zinc/ácido clorhídrico o con sistemas análogos en disolventes correspondientes. De entre los

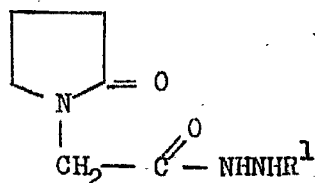
métodos de reducción es, sin embargo, la hidrogenación a presión las más limpia. Esta hidrogenación se efectúa generalmente en una bombona de presión a presión más elevada. Por razones de la velocidad de reacción se emplean generalmente 5 atmósferas o 10 atmósferas como límite a presión inferior.

La cantidad de disolvente orgánico empleado en este procedimiento es relativamente reducida, por lo que las reacciones se pueden realizar en dispositivos normales. Como facilitadores de la disolución son especialmente adecuados los alcoholes inferiores desde metanol hasta los butanoles. Se dá preferencia al metanol, especialmente por la razón de que en él, a las temperaturas elevadas necesarias para la hidrogenación, se disuelven también las hidrazidas de fórmula II.

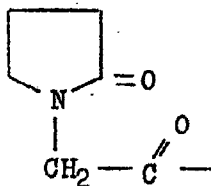
Terminada la reacción el disolvente no se evapora sino que la lejía madre se retira y en forma invariable se puede reciclar de nuevo al procedimiento o ser emplea para una nueva carga. Lo ventajoso en este procedimiento es, además, el que se pueden emplear las dos hidrazidas de fórmula II, es decir, la hidrazida de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético de fórmula



y la hidrazida de ácido 1,2-bis-(2-oxo-pirrolidin-1)-acético de fórmula



donde R¹ significa un grupo de fórmula



15 tanto individualmente como en mezcla, mientras en todos los casos se obtiene en rendimiento prácticamente cuantitativo, por ejemplo por hidrogenación a presión, la acetamida deseada. Así se obtiene de 1 mol del primero de los compuestos 1 mol de acetamida y de 1 mol del compuesto hidrazida del ácido 1,2-bis(oxo-pirrolidin-1)-acético entonces 2 moles de la acetamida deseada. Si se emplean 20 mezclas de estas dos hidrazidas resultan los rendimientos conforme a los cálculos. En todos los casos se obtiene la acetamida deseada en una forma extraordinariamente pura. Se mantiene por lo tanto en solución bajo calor, de manera que se puede separar muy fácilmente por filtración del catalizador. El catalizador se puede emplear pa- 25

ra varias cargas, ya que las sustancias de partida, es decir, las hidrazidas, se presentan en forma muy pura y no originan ningún envenenamiento del catalizador.

De la solución separada del catalizador por filtración, y enfriada, se precipita entonces, preferentemente mediante adición de isopropanol, la acetamida deseada en forma de cristales incoloros. Estos se pueden obtener en la forma usual por filtración, lavar por ejemplo con isopropanol y secar. La acetamida muestra, según el cromatograma de capa delgada y a base de su punto de fusión exacto de 151° a 152° que esta sustancia se obtiene en forma muy pura. Una acetamida obtenida comparativamente según un procedimiento conocido tiene asimismo este punto de fusión de 151° a 152°.

Una ventaja especial de este procedimiento consiste en que no solo se emplean cantidades de disolvente reducidas y una hidrogemación a presión de fácil realización, sino que se obtiene un producto muy puro que ni siquiera necesita ser recristalizado sino que, tal y como se obtiene, se puede emplear directamente para su aplicación farmacéutica.

Otra ventaja esencial de este procedimiento, en comparación con la obtención conocida de la (2-oxo-pirrolidin-1)-acetamida (por amidación de este etílico de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético con grandes cantida-

des en exceso de amoniaco) consiste en evitar esta reacción con amoniaco que en el servicio industrial aporta siempre cargas considerables.

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

Ejemplo 1

10 157 g (1 mol) de hidrazida de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético se disuelven en 400 cc de metanol seco y se hidrogena con 10 g de níquel Raney a 20 atmósferas en un recipiente cerrado a 100 - 120°C hasta terminar la recepción de hidrógeno. Después de abrir el recipiente de presión se separa, aún en caliente, por filtración del catalizador; el catalizador se puede emplear de nuevo para una nueva carga. El filtrado se concentra por
15 evaporación; el concentrado aún caliente se mezcla con 400 cc de isopropanol; a continuación se agita la mezcla hasta enfriar. Después de separar por succión y lavar con isopropanol se obtienen 140 g de (2-oxo-pirrolidin-1)-acetamida (89 % de la teoría) en forma de cristales incoloros del punto de fusión 151°C.
20

La lejía madre se puede emplear en forma invariable para varias cargas, con lo cual se aumenta el rendimiento a un 96%.

25 Una determinación del nitrógeno en la acetamida dió lo siguiente:

N calculado: 19,72 %

N hallado: 19,73 %

Ejemplo 2

5 282 g (1 mol) de hidrazida de ácido 1,2-bis-(2-
oxo-pirrolidin-1)-acético se hidrogenan en 700 cc de me-
tanol con 20 g de níquel Raney a 20 atmósferas de presión
de hidrógeno y 100° a 120°C hasta saturar. A continuación
se separa, aún en caliente del catalizador. Se puede em-
10 plear de nuevo para las siguientes cargas. El filtrado
se concentra por evaporación; el concentrado aún calien-
te se mezcla con 800 cc de isopropanol; después se agi-
ta la mezcla hasta enfriar. Después de separar por succión
y lavar con isopropanol se obtienen 250 g de (2-oxo-pirro-
15 lidin-1)-acetamida (88 % de la teoría) en forma de crista-
les incoloros con un punto de fusión de 151° a 152°C.

La lejía madre se puede emplear para ulteriores
cargas, con lo que el rendimiento se aumenta a un 96 %.

Una determinación del nitrógeno en la aceta-
mida dió lo siguiente:

20 N calculado: 19,72 %

N hallado: 19,71 %

Ejemplo 3

25 157 g (1 mol) de hidrazida de ácido (2-oxo-pi-
rrolidin-1)-acético y 282 g (1 mol) de hidrazida de ácido
1,2-bis-(oxo-pirrolidin-1)-acético se disuelven en 1100 cc

de metanol; se agregan 40 g de níquel Raney; seguidamente se efectúa a 15 atmósferas de presión de hidrógeno y a 150°C una hidrogenación hasta la saturación. A continuación se separa aún en caliente del catalizador. El catalizador se puede emplear para ulteriores cargas. El filtrado se concentra por evaporación, el concentrado aún caliente se mezcla con 1200 cc de isopropanol; después se agita la mezcla hasta enfriar. Mediante separación por succión y lavado con isopropano se obtienen 392 g de (2-oxo-pirrolidin-1)-acetamida (88 % de la teoría) en forma de cristales incoloros del punto de fusión 151° a 152°C.

La lejía madre se puede emplear en forma invariada para ulteriores cargas, con lo que el rendimiento se aumenta a un 96 %.

Una determinación del nitrógeno de la acetamida dió lo siguiente:

N calculado: 19,72 %

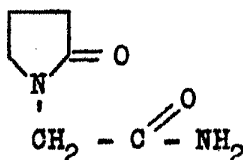
N hallado : 19,73 %.

- 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

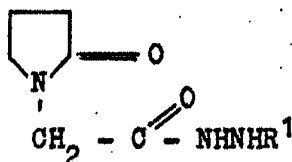
te de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE (2-OXO-PIRROLIDIN-1)-ACETAMIDA; caracterizándose por lo siguiente:

5 1ª.- Procedimiento para la obtención de (2-oxo-pirrolidin-1)-acetamida de fórmula



10

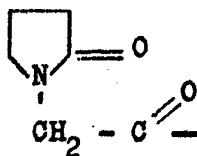
caracterizado porque se reduce una hidrazina de ácido (2-oxo-pirrolidin-1)-acético de fórmula



15

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

20



25

o una mezcla de estas hidrazidas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa por hidrogenación a presión con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador de hidrogenación.

5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la hidrogenación se efectúa a una presión entre 5 y 30 atmósferas y a temperatura elevada, preferentemente entre 80° y 150° C en un disolvente orgánico.

10 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como disolvente se emplea etanol, metanol, isopropanol y/o butanoles.

5ª.- Procedimiento para la obtención de (2-oxo-pirrolidin-1)-acetamida, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 12 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

- 6 NOV. 1974

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

J. GOMEZ ACEVEDO Y CIBREY

por el Firmado: L. Costa Fernández

