



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 666 481 A5

⑤ Int. Cl.4: C 07 D 207/273

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTCHRIFT** A5

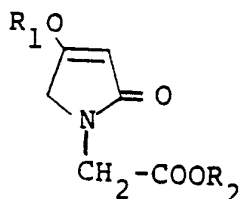
<p>⑰ Gesuchsnummer: 2023/86</p> <p>⑳ Anmeldungsdatum: 20.05.1986</p> <p>㉔ Patent erteilt: 29.07.1988</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 29.07.1988</p>	<p>⑦③ Inhaber: Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung, Basel</p> <p>⑦② Erfinder: Meul, Thomas, Dr., Visp Mc Garrity, John, Dr., Visp</p>
---	---

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamid.**

⑤⑦ Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von 2,4-Dioxopyrrolidin-1-yl-essigsäurealkylester einer bedeutenden Zwischenstufe in der Synthese von 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamids beschrieben.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zu Herstellung von 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamid, dadurch gekennzeichnet, dass man (C₁-C₂)-alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-essigsäure-4-(C₁-C₄)-alkylester der Formel



worin R₁ = Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen und R₂ = Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, in saurem wasserfreiem Medium zum 2,4-Dioxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäure-(C₁-C₄)-alkylester umsetzt, diesen ohne zu isolieren mit Natriumborhydrid zu einem 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäure-C₁-C₄-alkylester hydriert und schliesslich durch Amidierung mittels Ammoniak den 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäure-C₁-C₄-alkylester in das gewünschte Endprodukt überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das saure wasserfreie Medium durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure oder gasförmigem Bromwasserstoff in eine wasserfreie C₁-C₄-Carbonsäure erzeugt wird.

3. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als wasserfreie C₁-C₄-Carbonsäure Essigsäure verwendet wird.

4. Verfahren nach Patentansprüchen 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass mit gasförmiger Salzsäure in wasserfreier Essigsäure gearbeitet wird.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung des cerebral wirksamen 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamids. Es sind Verfahren zur Herstellung des obengenannten Wirkstoffes bekannt. Schlechte Ausbeuten und teure Ausgangsprodukte machen die Verfahren jedoch nicht rentabel.

Es stellt sich daher die Aufgabe, einen Weg zu finden, der die genannten Nachteile ausschaltet.

Gelöst wurde die Aufgabe erfindungsgemäss durch ein Verfahren nach Anspruch 1. Darin wird ein 4-(C₁-C₂)-alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-essigsäure-(C₁-C₄)-alkylester, vorzugsweise 4-Methoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-essigsäureethylester in saurem wasserfreiem Medium umgesetzt.

Das saure Medium wird zweckmässig durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure oder gasförmigem Bromwasserstoff, in eine C₁-C₄-Carbonsäure, die ebenfalls wasserfrei ist, erzeugt.

Bevorzugte C₁-C₄-Carbonsäure ist die Essigsäure. Besonders bevorzugt wird Salzsäure in Essigsäure verwendet.

Die Umsetzungstemperatur wählt man zweckmässig zwischen 0 und 50 °C.

Nach einer Reaktionszeit von 5 bis 10 Stunden kann das Reaktionsgemisch auf übliche Weise durch z.B. Abdampfen

des Lösungsmittels und gegebenenfalls durch Kristallisation aufgearbeitet werden.

Die Überführung der 2,4-Dioxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäure-(C₁-C₄)-alkylester, speziell des Ethylesters, in das Zielmolekül 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamid durch Reduktion mit Natriumborhydrid und nachfolgende Amidierung mit Ammoniak wurde in der Literatur bereits vorexerziert.

(G. Pifferi, M. Pinza, *JI Farmaco*, Ed.Sc., 1977, 32, 602.)

Das 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamid kann danach als reines weisses Produkt in guter Ausbeute erhalten werden.

Beispiel

Herstellung von 2,4-Dioxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester

10,0 g 4-Methoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-essigsäureethylester (GC-Gehalt: 80%) wurden in 50,0 ml Essigsäure gelöst und bei 35 bis 40 °C 9 Stunden unter Rühren mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Anschliessend wurde die Essigsäure am Rotationsverdampfer unter Vakuum bei einer Badetemperatur von 60 °C eingedampft. Der Rückstand wurde in 50,0 ml Toluol aufgenommen und nochmals eingedampft. Als Rückstand verblieben 12,4 g Rohprodukt, das im Kühlschrank kristallisierte.

Herstellung von 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester

12,2 g des oben erhaltenen Rohproduktes wurden in 50,0 ml Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 1,6 g Natriumborhydrid in 50,0 ml Acetonitril gegeben. Dabei stieg die Reaktionstemperatur auf 35 bis 40 °C. Bei dieser Temperatur wurde die Reaktionslösung eine Stunde nachgerührt. Anschliessend wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert auf einen pH von ca. 5. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand mit 25,0 ml Eiswasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der Methylenchlorid-Lösung über Natriumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels verblieben 9,5 g Rohprodukt mit einem Gehalt nach HPLC von 51,5%. Dies entsprach einer Ausbeute von 66,1% bezogen auf eingesetztes 4-Methoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-essigsäureethylester.

Chromatographische Filtration über Kieselgel mit Essigsäureethylester als Laufmittel ergab ein Produkt mit einem Gehalt von grösser 96% (HPLC).

Herstellung von 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamid

13,7 g (73 mmol) 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester wurden gelöst in 500 ml Methanol und bei 0 °C mit Ammoniak gesättigt. Danach wurde während einer Stunde bei Raumtemperatur gehalten. Abdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum führte zu einem festen Rückstand. Dieser wurde in Methanol kristallisiert.

Es resultierten 7,17 g (62%) des Produktes in Form eines weissen Pulvers. Fp 165 bis 168 °C.

IR (Nujol) 3400 cm⁻¹, 3250 cm⁻¹ (OH und NH) 1660 cm⁻¹ (C=O).