CH 668 067 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 668 067 A5

(51) Int. Cl.[4]: C 07 D 207/38
C 07 D 207/273

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

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 1959/86

(22) Anmeldungsdatum: 14.05.1986

(24) Patent erteilt: 30.11.1988

(45) Patentschrift veröffentlicht: 30.11.1988

(73) Inhaber:
Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung, Basel

(72) Erfinder:
Meul, Thomas, Dr., Visp
Mc Garrity, John, Dr., Visp

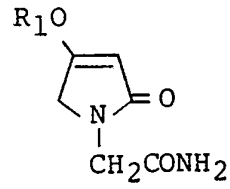
(54) 4-Alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-essigsäureamide, deren Herstellung und Verwendung.

(57) 4-Alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-acetamide sind wertvolle Zwischenprodukte in der Synthese vom cerebral wirksamen 4-Hydroxy-pyrolidin-2-on-1-yl-acetamid.

Es wird ein Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung der Zwischenprodukte zur Herstellung des Wirkstoffes beschrieben.

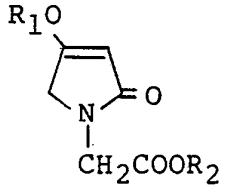
PATENTANSPRÜCHE

1. 4-Alkoxy-3-pyrrolin- 2-on-1-yl-essigsäureamide der Formel



worin R_1 (C_1–C_2)-alkyl bedeutet.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Alkoxy-3-pyrrolin -2-on-1-yl-essigsäure -C_1–C_4-alkylester, der Formel



worin R_1 C_1–C_2-alkyl und R_2 C_1–C_4 -alkyl oder -benzyl bedeutet, mit Ammoniak umsetzt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Alkoholen als Lösungsmittel erfolgt.

4. Verfahren nach Patentansprüchen 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 40 und 70 °C erfolgt.

5. Verwendung der Verbindungen nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von 4-Hydroxy-pyrrolidin -2-on-1-yl-acetamid, gekennzeichnet durch deren Umsetzung in saurem wasserfreiem Medium und Weiterüberführung des entstehenden Zwischenproduktes mit einem Alkaliborhydrid zum Endprodukt.

6. Verwendung nach Patentanspruch 5, gekennzeichnet durch die wasserfreie Umsetzung mit Bromwasserstoff oder Chlorwasserstoff in einer C_1–C_4-Carbonsäure und Weiterüberführung des entsprechenden Zwischenproduktes mit Natriumborhydrid zum Endprodukt.

7. Verwendung nach Patentansprüchen 5 und 6, gekennzeichnet durch die wasserfreie Umsetzung mit Bromwasserstoff in Essigsäure und Weiterüberführung des entsprechenden Zwischenproduktes mit Natriumborhydrid zum Endprodukt.

BESCHREIBUNG

Die neuen erfindungsgemässen Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung des cerebral wirksamen 4-Hydroxy-2 -oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamids.

Bisher sind einige Verfahren bekannt, den obengenannten Wirkstoff herzustellen. Schlechte Ausbeuten und teure Ausgangsprodukte machen diese Wege jedoch nicht rentabel (G. Pifferi, H. Pinza, Il Farmaco, Ed.Sc., 1977, 32, 602).

Es stellte sich daher die Aufgabe, einen Weg zu finden, dem diese Nachteile nicht anhaften.

Durch das Auffinden der neuen 4-(C_1–C_2)-Alkoxy-3-pyrrolin-2-on -1-yl-essigsäureamide gemäss Patentanspruch 1 konnte die Aufgabe erstaunlich einfach gelöst werden.

Diese neuen Zwischenprodukte, bevorzugt das 4-Methoxy-3-pyrrolin -2-on-1-yl-essigsäureamird, werden nach einem Verfahren gemäss Patentanspruch 2 aus 4-Alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-essigsäure -C_1–C_4-alkylestern durch deren Umsetzung mit Ammoniak hergestellt.

Die 4-Alkoxy-3-pyrrolin -2-on-1-yl-essigsäure -C_1–C_4-alkylester sind auf einfache Weise nach EP-Anm. 216 324 herstellbar.

Zweckmässig wird so vorgegangen, dass der 4-Alkoxy-3-pyrrolin -2-on-1-yl-essigsäure -C_1–C_4-alkylester in einem Alkohol als Lösungsmittel gelöst wird. Vorzugsweise gelangen niedere aliphatische Alkohole wie Ethanol oder Methanol, besonders bevorzugt Methanol, zur Anwendung.

Darauf wird die Lösung üblicherweise in einem Autoklaven, zweckmässig mit gasförmigem Ammoniak bei Temperaturen um 0 °C gesättigt.

Bei Reaktionstemperaturen zwischen 40 und 70 °C ist die Reaktion in der Regel nach 5 bis 10 Stunden beendet.

Die Aufarbeitung kann auf einfache Weise durch Abdampfen des Lösungsmittels und gegebenenfalls durch eine anschliessende Reinigung durch Umkristallisation erfolgen.

Es ist nach diesem Verfahren möglich, nahezu quantitative Ausbeuten und äusserst reine Produkte zu erhalten.

Gemäss Patentanspruch 5 können die erfindungsgemässen neuen Verbindungen vorteilhaft als Zwischenprodukte zur Herstellung des cerebral wirksamen 4-Hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl-acetamid verwendet werden.

Dazu wird zweckmässig in einer ersten Stufe das entsprechende Zwischenprodukt in einem wasserfreien sauren Medium umgesetzt und anschliessend mit einem Alkaliborhydrid zum Endprodukt umgesetzt.

Als wasserfreies saures Medium findet zweckmässig Chlorwasserstoff oder Bromwasserstoff, gelöst in einer C_1–C_4-Carbonsäure, Anwendung.

Besonders bevorzugt wird Bromwasserstoff in Essigsäure angewendet.

Bezogen auf 1 Mol eingesetztes Alkoxypyrrolinonylacetamid werden Chlorwasserstoff bzw. Bromwasserstoff in Mengen von zweckmässig 1 bis 2 Mol angewendet.

Die Reaktionstemperatur bewegt sich zweckmässig zwischen 20 und 50 °C.

Das intermediär entstehende Hydrohalogenid des 2,4-Dioxopyrrolidin-1 -yl-acetamids wird in der Regel direkt mit einem Alkaliborhydrid, vorzugsweise mit Natriumborhydrid umgesetzt. Dieser Reaktionsschritt wird zweckmässig in Dimethylformamid als Lösungsmittel bei Temperaturen von 0 bis 40 °C, zweckmässig von 20 bis 30 °C durchgeführt.

Die Aufarbeitung kann auf übliche Weise durch z.B. Ansäuern des Reaktionsgemisches, Extraktion des Produktes und gegebenenfalls durch anschliessende Umkristallisation erhalten werden.

Auf diese Weise gelingt es, das Zielprodukt in guten Ausbeuten und in hoher Qualität zu bekommen.

Beispiel

Herstellung von 4-Methoxy-3-pyrrolin -2-on-1-yl-acetamid

25,0 g (0,10 Mol) 4-Methoxy-3-pyrrolin -2-on-1-yl-essigsäureethylester mit einem Gehalt nach GC von 78,7% wurden in 300 ml Methanol gelöst und bei 0 °C mit gasförmigem NH_3 gesättigt. Die Reaktionslösung wurde in einem Autoklaven 5 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Eindampfen der Reaktionslösung wurde der Rückstand aus Methanol heiss umkristallisiert.

Man erhielt 16,6 g (= 97,5% der Theorie) DC-reines Produkt mit einem Schmelzpunkt von 184 bis 186 °C.

NMR (DMSO-d_6, 300 MHz):

7,4 (br. s, 1H) 7,06 (br. s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,68 (s, 3H)

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

10,0 g (0,0058 Mol) 4-Methoxy-3-pyrrolin -2-on-1-yl-acetamid wurden in 117 ml Essigsäure gelöst und mit 14,4 g (0,058 Mol) einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoff in Essigsäure versetzt. Bei 40 C liess man die Reaktionslösung 5 Stunden rühren. Während des Rührens fiel ein weisser Niederschlag aus, der abgenutscht, mit 50 ml Methylenchlorid gewaschen und getrocknet wurde. Der Niederschlag wurde unter Stickstoff portionenweise bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 2,6 g (0,069 Mol) Natriumborhydrid in 130 ml Dimethylformamid gegeben. Anschliessend wurde die Reaktionslösung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mit Isopropanol ausgekocht, dann filtriert, das Filtrat erneut eingedampft und der Rückstand zweimal heiss aus Methanol auskristallisiert.

Man erhielt 5,0 g (= 54,5% der Theorie) weisses, kristallines Produkt mit einem Schmelzpunkt von 167 bis 168 °C.