



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 664 957 A5

⑤① Int. Cl. 4: C 07 D 207/273

// C 07 B 41/06

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 4126/85

㉔ Anmeldungsdatum: 24.09.1985

㉔ Patent erteilt: 15.04.1988

㉔ Patentschrift
veröffentlicht: 15.04.1988

㉔ Inhaber:
Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung,
Basel

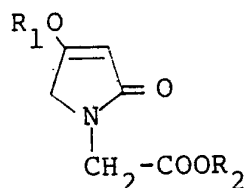
㉔ Erfinder:
Meul, Thomas, Dr., Visp

㉔ **Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamid.**

㉔ Zur Herstellung des cerebral wirksamen 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamids wird ein neues einfaches Verfahren aus 4-Alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-essigsäurealkylester beschrieben.

PATENTANSPRÜCHE

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



worin R₁ = Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen und R₂ = Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, mit Trichlormethylsilan in Gegenwart eines Alkalijodids zum 2,4-Dioxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäure-(C₁-C₄)-alkylester umgesetzt, diesen isoliert und anschliessend 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 gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Methoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-essigsäureethylester mit Trichlormethylsilan in Gegenwart von Natriumjodid zum 2,4-Dioxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester umgesetzt, diesen isoliert und anschliessend mit Natriumborhydrid zum 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester hydriert und schliesslich durch Amidierung mittels Ammoniak den 4-Hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester zum Endprodukt umgesetzt.

3. Verfahren gemäss einem der Patentansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung zum 2,4-Dioxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäure-(C₁-C₂)-alkylester in Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt 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 mit Trichlormethylsilan, in Gegenwart eines Alkalijodids, vorzugsweise mit Natriumjodid, umgesetzt.

Das Molverhältnis der Edukte 4-(C₁-C₂)-alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-essigsäure-(C₁-C₄)-alkylester zu Trichlormethylsilan zu Alkalijodid wählt man zweckmässig zwischen 1 zu 1 zu 1 und 1 zu 2 zu 2, vorzugsweise zwischen 1 zu 1,2 zu 1,2 und 1 zu 1,6 zu 1,6.

Vorteilhaft wird diese Umsetzung in einem Lösungsmittel, besonders vorteilhaft in Acetonitril, durchgeführt.

Die Umsetzungstemperatur liegt bevorzugt im Bereich der Rückflusstemperatur des Lösungsmittels.

Nach einer Reaktionszeit von ca. 1 bis 5 Stunden und üblicher Aufarbeitung durch z.B. Extraktion und gegebenenfalls durch anschliessende Reinigung des Produktes durch

z.B. Umkristallisation kann der entsprechende 2,4-Dioxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäure-(C₁-C₄)-alkylester erhalten 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, *Jl 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

2,0 g (10 mmol) 4-Methoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-essigsäureethylester und 2,1 g (14 mmol) Natriumjodid wurden in 20,0 ml Acetonitril gelöst. Anschliessend gab man 1,6 g (14 mmol) Trichlormethylsilan zu. Die gelblich gefärbte trübe Reaktionslösung wurde 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Man liess auf Raumtemperatur abkühlen und dampfte das Lösungsmittel unter Wasserstrahlvakuum ab. Der Rückstand wurde in 50,0 ml Methylenchlorid aufgeschlämmt und mit einer Lösung aus 1,0 g Natriumbisulfat in 5,0 ml Eiswasser versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50,0 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und am Hochvakuum getrocknet.

Man erhielt 1,9 g einer orangegefärbten Masse, die langsam durchkristallisierte.

Das umkristallisierte Produkt (Toluol:Petrolether 1:1) schmolz bei 92 bis 93 °C.

NMR (CDCl₃) δ = 4,25 (s, 2H); 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 4,03 (t, J = 1,0 Hz, 2H); 3,11 (br. s, 2H); 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

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

Zu 8,8 g (47,5 mmol) 2,4-Dioxo-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester in 200 ml Dimethoxyethan wurden bei 0 °C 0,54 g (14,5 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Die Mischung wurde während einer Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde konzentrierte Salzsäure im Überschuss zugegeben und der anorganische Rückstand abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, getrocknet über Na₂SO₄ und erneut unter Vakuum eingedampft.

Es resultierten 8,8 g des Produktes in öliger Form.

Eine anschliessende Destillation bei 180 °C/1,0 mbar führte zu 5,3 g (60%) eines farblosen Öles.

IR (Film) 3400 cm⁻¹ (OH); 1740 cm⁻¹ (C=O); 1680 cm⁻¹ (C=O); 1200 cm⁻¹

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, 3300 cm⁻¹, 3250 cm⁻¹ (OH und NH) 1660 cm⁻¹ (C=O).