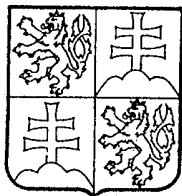


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

271 472

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 207/273

C 07 D 207/36

A 61 K 31/40

(21) PV 4705-87.P

(22) Přihlášeno 24 06 87

(30) Právo přednosti od 26 06 86
CH (2567/86)

(40) Zveřejněno 12 02 90

(45) Vydáno 19 08 91

(72) Autor vynálezu MEUL THOMAS dr., VISP (CH)

(73) Majitel patentu LONZA AG, CAMPEL/WALLIS (CH)

(54) Způsob výroby 4-hydroxypyrrolidin-2-on-
-1-ylacetamidu

(57) 4-Benzylloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylace-
tamid, vhodný jako meziprodukt pro výrobu
farmaceuticky účinného 4-hydroxypyrroli-
din-2-on-1-ylacetamidu, se získá tím, že
se nechá reagovat alkylester kyseliny
4-alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové,
kde alkylová část esteru obsahuje 1 až 4
atomy uhlíku a alkoxylová část kyseliny
obsahuje 1 nebo 2 atomy uhlíku, s benzyl-
alkoholem v přítomnosti katalytického
množství kyseliny za teploty 80 až 120 °C
na benzylester kyseliny 4-benzylloxy-3-
pyrrolin-2-on-1-yloctové a tento ester
se nechá reagovat s amoniakem za teploty
60 až 80 °C na 4-benzylloxy-3-pyrrolin-2-
on-1-ylacetamid, vzniklý meziprodukt se
hydrogenolýzuje v přítomnosti katalyzáto-
ru na bázi palladia na intermediární 2,4-
dioxopyrrolidin-1-ylacetamid, který se
převede na konečný produkt působením na-
triumborhydridu nebo hydrogenací v pří-
tomnosti katalyzátoru na bázi platiny ne-
bo palladia.

Nový 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamid je cenný meziprodukt pro syntézu cerebrálně účinného 4-hydroxy-pyrrolidin-2-on-1-ylacetamidu (oxiracetamu).

Z publikace Pifferi a kol, *Il Farmace, Ed. Sc.*, **32**, 602, 1977, je znám způsob výroby účinné sloučeniny.

Špatné výtěžky a drahé výchozí látky však způsobují, že je tento postup nerentabilní.

Je tudíž uložen úkol nalézt cestu, jak se obejít bez uvedených nevýhod.

Tento úkol se může pozoruhodně jednoduše vyřešit pomocí objevení nového mezistupně 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamidu. Tento mezistupeň je přístupný z alkylesteru kyseliny 4-alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové, kde alkylová část esteru obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxylová část kyseliny má 1 nebo 2 atomy uhlíku. Bez dalších opatření jsou jako výchozí látky použitelné sloučeniny s delšími alkoxylovými nebo alkylovými skupinami. Protože se tyto skupiny v průběhu způsobu opět odštěpují, nejsou takové sloučeniny zajímavé.

Výchozí alkylester kyseliny 4-alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové, kde alkylová část esteru obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxylová část v kyselině obsahuje 1 nebo 2 atomy uhlíku, se v prvním reakčním stupni nechá reagovat s benzylalkoholem na benzylester kyseliny 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové. Jako kyseliny se pro tento reakční stupeň účelně používají sulfonové kyseliny, s výhodou kyselina methansulfonová a kyselina p-toluensulfonová, v katalytickém množství, které účelně činí 0,05 až 0,2 dílu molárního. Je výhodné, pokud se pracuje přímo v benzylalkoholu jako rozpouštědle. Benzylalkohol se účelně používá v množství 2,5 až 5,0 dílů molárních na 1 molární díl výchozí látky. Reakční teplota je účelně v rozmezí od 80 do 120 °C. Při výrobě benzylesteru kyseliny 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové je výhodné, aby se reakce prováděla za tlaku 1 až 5 kPa. Po ukončení reakce, to znamená přibližně po 7 až 10 hodinách, se může benzylester kyseliny 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové získat obvyklým zpracováním a popřípadě se může přečistit pomocí rekrystalizace.

Získaný meziprodukt se může nechat v druhém stupni reagovat s amoniakem na 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamid. Účelně se přitom postupuje tak, že se alkohol, s výhodou methanol nebo ethanol, působící jako rozpouštědlo, nasatí za teploty -10 až 0 °C plynným amoniakem, poté se vnese benzylester 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové kyseliny a reakční směs se nakonec míchá v autoklávu za teploty 60 až 80 °C po dobu 6 až 10 hodin.

Po jednoduchém zpracování se může požadovaný meziprodukt získat v dobrém výtěžku a jakosti.

4-Benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamid se může používat jako zvláště výhodný meziprodukt pro výrobu cerebrálně účinného 4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-ylacetamidu. K tomu se účelně příslušný meziprodukt v prvním reakčním kroku katalyticky hydrogenolýzuje. Jako katalyzátory se s výhodou používají katalyzátory na bázi vzácných kovů, které působí selektivní debenzylací. Výhodně se používá palladia naneseného na obvyklém nosičovém materiálu, s výhodou na aktivním uhlí, při obsahu katalyzátoru 1 až 10 %. Množství katalyzátoru se účelně pohybuje mezi 5 a 10 % hmotnostními, vztaženo na množství použitého 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamidu.

Pokud se 2,4-dioxypyrrolidin-1-ylacetamid redukuje na konečný produkt komplexním borhydridem, používá se s výhodou borhydridů alkalických kovů, obzvláště výhodně natriumborhydridu. Je také výhodné provádět debenzylaci v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid nebo dimethylacetamid, za tlaku, účelně mezi 0,1 a 2 MPa, a za teploty, která je účelně mezi 0 a 30 °C. Borhydrid alkalického kovu se s výhodou používá v množství 0,5 až 0,8 dílu hmotnostního na 1 díl hmotnostní 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamidu. Při ponechání polárního aprotického rozpouštědla se účelně pracuje za teploty mezi 0 a 30 °C. Tímto způsobem přichází v úvahu odpovídající výhoda zde popsaného postupu, neboť citlivý 2,4-dioxypyrrolin-1-ylacetamid se sklonem k dimerizaci se udržuje v roztoku a nemusí se izolovat, co je však možné.

Zvolí-li se katalytická hydrogenace pro reakci 2,4-dioxypyrrolin-1-ylacetamidu, jako meziproduktu, na konečný produkt, tak se při katalytické hydrogenolýze s výhodou pracuje v polárním protickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol nebo kyselina octová, s výhodou za tlaku 0,1 až 2 MPa a teploty účelně ležící mezi 0 a 30 °C. Katalyzátor a množství katalyzátoru zůstávají oproti katalytické hydrogenolýze v polárním aprotickém rozpouštědle s výhodou nezměněné. Katalytická hydrogenace se poté účelně provádí na katalyzátorech na bázi platiny, jako na bázi oxidu platiny nebo platiny jako takové, přičemž tato složka je nanášena v množství 1 až 10 % na nosiči, s výhodou na aktivním uhlí. Množství katalyzátoru se účelně pohybuje mezi 1 a 10 % hmotnostními, vztaženo na 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamid. Tlak vodíku je účelně mezi 0,5 a 2 MPa, teplota se pohybuje mezi 0 a 30 °C. Také při této katalytické redukci je výhodné, aby se 2,4-dioxypyrrolidin-1-ylacetamid, vzniklý jako meziprodukt, udržoval v roztoku a neizoloval se.

Zvláště výhodné je provádět debenzylaci 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamidu katalytickou hydrogenolýzou a katalytickou redukcí hydrogenací 2,4-dioxypyrrolidin-1-ylacetamidu, vzniklého jako meziprodukt, a to působením vodíku, postupem prováděným v jedné reakční nádobě za použití smíšeného katalyzátoru na bázi palladia a platiny. Opět se účelně používá bezvodé polární protické rozpouštědlo, jako je methanol, ethanol nebo bezvodá kyselina octová. Tlak vodíku se pohybuje s výhodou mezi 0,5 a 2 MPa, teplota je mezi 0 a 30 °C. Účelně se používá smíšeného katalyzátoru na bázi palladia a platiny, ve kterém poměr palladia k platině činí 5 : 1 až 1 : 2. Podíl palladia tvoří s výhodou množství 1 až 10 %, přičemž palladium je nanášeno na obvyklém nosiči, s výhodou na uhlí. Podíl platiny, který může být přítomen jako oxid platiny nebo platina jako taková, tvoří množství 1 až 10 %, přičemž platinová složka je nanášena na obvyklém nosiči, s výhodou na uhlí. Smíšený katalyzátor se účelně používá v množství 5 až 15 % hmotnostních, vztaženo na 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamid.

Zpracování konečného produktu se může provádět obvyklou metodou postupu, nezávisle na tom, který způsob se pro přípravu zvolil.

Výsledný 4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-ylacetamid se popřípadě může čistit rekrystalizací.

Přes nový 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamid jako nový meziprodukt a pomocí uvedeného způsobu podle vynálezu se může popsaným způsobem vyrábět 4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-ylacetamid v dobrých výtěžcích o čistoš vyšší než 98 %.

Příklad 1

a) Způsob výroby benzylesteru kyseliny 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylactové

20,8 g ethylesteru kyseliny 4-methoxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylactové se rozpustí ve 44,1 g benzylalkoholu, přidá se 1,0 g kyseliny methansulfonové a míchá se za teploty 80 °C a za tlaku 2 kPa po dobu 12 hodin. Potom se reakční roztok smíchá s 250 ml methylenchloridu a 500 ml ledové vody a neutralizuje 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po vysušení organické fáze síranem sodným a odpaření rozpouštědla se k odparku přidá 400 ml směsi ledové vody a ethanolu v poměru 2 : 1. Přítom produkt vykristaluje. Výtěžek je 25,8 % (76 %). Chromatografie na tenké vrstvě neukazuje na přítomnost žádných vedlejších produktů. Teplota tání činí 92 až 94 °C.

NMR: (300 MHz, CDCl₃) v ppm:

7,45 - 7,29 (m, 10 H), 5,20 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,98 (s, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 4,03 (s, 2 H).

hmotnostní spektrum (70 eV):

337 (M⁺, 2), 246 (7), 202 (14), 145 (10), 91 (100), 65 (12).

b) Způsob výroby 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamidu

25,0 g benzyloxyesteru kyseliny 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylactové se rozpustí v 500 ml methanolu a za teploty 40 °C se při zavádění plynného amoniaku míchá 5 hodin. Nakonec se reakční roztok odpaří a odparek se smíchá s 50 ml acetonu. Vysrážené krystalky se odsají na nuči a vysuší. Získá se 15,2 g produktu, který je podle chromatografie na tenké vrstvě čistý, o teplotě tání 174,5 až 175,5 °C.

NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) v ppm:

7,50 - 7,32 (m, 6 H), 7,05 (široký s, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 3,85 (s, 2 H),

hmotnostní spektrum (70 e V):

246 (M⁺, 20), 229 (23), 202 (49), 145 (30), 91 (100), 65 (52).

Příklad 2

Přímý způsob výroby 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamidu z methylesteru kyseliny 4-methoxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylactové

25,0 g (0,132 mol) methylesteru kyseliny 4-methoxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylactové (98,0%), 41,7 g (0,38 mol) benzylalkoholu a 1,9 g (19,8 mol) kyseliny methansulfonové se míchá po dobu 8 hodin za teploty 110 °C ve vakuu vodní vývěvy 2 kPa. Vše se potom zředí 167 ml methylenchloridu a přidá se 84 ml ledové vody. Vodná fáze se neutralizuje 19,8 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát extrahuje vždy 70 ml methylenchloridu. Organická fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a odpaří na rotační odparce. Odparek o hmotnosti 57,7 g se vnese do 34 ml roztoku methanolu, získaného nasyceným plynným amoniakem za teploty -10 °C a potom se míchá v autoklávu za teploty 70 až 80 °C po dobu 9 hodin. Nakonec se methanol odpaří, odparek smíchá s 100 ml chloridu uhličitého, ochladí na teplotu 5 °C a vysrážené krystaly se oddělí na nuči. Surový produkt o hmotnosti 32,0 g se rekrystaluje za horka z 31 ml vody. Získá se 26,3 g takřka bílého produktu s obsahem 97,9 % připravované látky, stanoveno metodou vysokotlaké kapalinové chromatografie. Výtěžek činí 79,4 %.

Příklad 3

Způsob katalytické hydrogenolýzy a hydrogenace 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamidu

3,00 g 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamidu se rozpustí ve 30 ml koncentrované kyseliny octové a přidá se 240 mg 5% palladia na uhlí a 24 mg oxidu platičitého. Hydrogenolýza a hydrogenace se provádějí za tlaku vodíku 1,5 MPa při teplotě místnosti po dobu 65 hodin. Nakonec se katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo odpaří. Odparek se vyjme vodou a nechá projít přes 5,0 g slabě bázičského iontoměníče. Voda se oddestiluje a k odparku se přidá 10 ml acetonu. Získá se 1,53 g takřka bílého 4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-ylacetamidu o teplotě tání 163,5 až 165,7 °C.

Příklad 4

Způsob hydrogenolýzy a redukce natriumborhydridem 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamidu

10,0 g 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamidu se hydrogenolýzuje v 33 ml dimethylformamidu v přítomnosti 800 mg palladia (5%) na uhlí, za tlaku vodíku 2 MPa při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Nakonec se katalyzátor odfiltruje a během jedné hodiny filtrát přikape za teploty místnosti k roztoku 1,1 g natriumborhydridu v 17 ml

dimethylforamidu. Vše se nechá míchat ještě 2 hodiny a reakční roztok se okyselí 3 ml směsí kyseliny mravenčí a methanolu v poměru 3 : 1. Rozpouštědlo se oddestiluje, odparek výjme 100 ml ledové vody a poté jako filtrem nechá projít přes 80 g sílně kyselého a posléze přes 80 g slabě kyselého iontoměniče. Vodný roztok se odpaří a odparek výjme 70 ml methanolu. Potom se oddestiluje 50 ml methanolu, přičemž se dostane 4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-ylacetamid, jako mikrokrytalická sraženina.

Získá se 4,2 g produktu o teplotě tání 166,2 až 167,3 °C. Obsah produktu podle vysokotlaké kapalinové chromatografie činí 96,9 %. Rekrytalizace z kyseliny octové ve směsi s acetonem v poměru 1 : 3 poskytne produkt o teplotě tání 168 až 169,5 °C a obsahu 99,0 % připravovaného produktu, stanoveno metodou vysokotlaké kapalinové chromatografie.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-ylacetamidu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat alkylester kyseliny 4-alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové, kde alkylová část esteru obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxylová část kyseliny obsahuje 1 nebo 2 atomy uhlíku, s benzylalkoholem v přítomnosti katalytického množství kyseliny za teploty 80 až 120 °C, na benzylester kyseliny 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové a tento ester se, popřípadě přímo ve vzniklé reakční směsi, nechá reagovat s amoniakem za teploty 60 až 80 °C na 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamid, vzniklý meziprodukt se hydrogenolýzuje v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia na intermediární 2,4-dioxopyrrolidin-1-ylacetamid, který se převede na konečný produkt působením natriumborhydridu nebo hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru na bázi platiny nebo palladia.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako kyselina pro reakci alkylesteru kyseliny 4-alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové, kde alkylová část esteru obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxylová část kyseliny obsahuje 1 nebo 2 atomy uhlíku, použije sulfonová kyselina.
3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se alkylester kyseliny 4-alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové, kde alkylová část esteru obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxylová část kyseliny obsahuje 1 nebo 2 atomy uhlíku, nechá reagovat za tlaku 1 až 5 kPa.
4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se hydrogenolýza provádí v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia v polárním aprotickém rozpouštědle za tlaku 0,1 až 2 MPa a teploty 0 až 30 °C a poté se provede redukce natriumborhydridem na konečný produkt.
5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se hydrogenolýza provádí v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia v polárním protickém rozpouštědle za tlaku 0,1 až 2 MPa a teploty 0 až 30 °C a poté se provede hydrogenace vodíkem za tlaku 0,5 až 2 MPa a teploty 0 až 30 °C v přítomnosti katalyzátoru na bázi platiny, na konečný produkt.
6. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se katalytická hydrogenolýza a katalytická hydrogenace provádějí v jednom reakčním stupni za vzniku konečného produktu, v přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia a platiny v polárním protickém rozpouštědle za tlaku 0,5 až 2 MPa a teploty 0 až 30 °C.