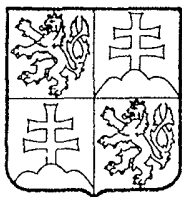


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

271 493

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C 07 D 207/35  
C 07 D 207/273  
A 61 K 31/40

(21) PV 1053-89.X  
(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, CAMPTEL/WALLIS (CH)

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

(57) 4-Benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylace-  
tamid, vhodný meziprodukt pro výrobu far-  
maceuticky účinného 4-hydroxypyrrolidin-  
-2-on-1-ylacetamidu, se získává tím, že  
se nechá reagovat 4-alkoxy-3-pyrrolin-2-  
-on, ve kterém alkoxylová část obsahuje 1  
až 4 atomy uhlíku, s benzylalkoholem v  
přítomnosti katalytického množství kyseliny  
za teploty 60 až 100 °C na 4-benzyloxy-  
-3-pyrrolin-2-on, který se alkyluje alkyl-  
esterem kyseliny 2-bromoctové, ve kterém  
alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlí-  
ku, za teploty 0 až 40 °C v přítomnosti  
hydridu alkalického kovu na alkylester ky-  
seliny 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-  
octové, ve kterém alkylová část alkyles-  
teru obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a ten se  
nechá reagovat s amoniakem za teploty 60  
až 80 °C na konečný produkt.

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

Z publikace Pifferi a kol., *Il Farmaco*, Ed. Sc., 32, 602 (1977) je znám způsob, jak vyrobit účinnou látku.

Špatné výtěžky a drahá výchozí látka 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 objeveného nového 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamidu. Tato sloučenina je přístupná z 4-alkoxy-3-pyrrolin-2-onu, ve kterém alkoxylová část obsahuje 1 nebo 2 atomy uhlíku. Bez dalších opatření jsou jako výchozí látky použitelné sloučeniny s delšími alkoxylovými skupinami. Protože se tyto skupiny v průběhu reakce opět odštěpují, nejsou takové sloučeniny zajímavé.

Výchozí 4-alkoxy-3-pyrrolin-2-on, ve kterém alkoxylová část obsahuje 1 nebo 2 atomy uhlíku, se v prvním stupni nechává reagovat v přítomnosti kyseliny s benzylalkoholem na 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on. Jako kyseliny se pro tento reakční stupeň účelně používají sulfonové kyseliny, jako je kyselina methansulfonová nebo 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 1,5 až 5 dílů molárních na 1 díl molární výchozí látky. Reakční teplota je výhodně v rozmezí od 60 do 100 °C. Jelikož se při této reakci formálně jedná o reesterifikační reakci, je výhodné, aby se reakce prováděla za sníženého tlaku mezi 1 a 5 kPa, a tak se dosáhlo, že se odstraní odštěpování níže vroucích alkoholů z rovnovážné směsi. Po ukončení reakce, to znamená přibližně po 10 až 25 hodinách (vždy podle katalytické látky, sulfonové kyseliny a jejího množství) se může 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on zpracovávat obvyklým způsobem, například azeotropickým oddělováním přebytečného benzylalkoholu a popřípadě krystalizací získaného produktu.

V druhém stupni se získaný produkt nechá reagovat s alkylesterem kyseliny bromoctové, ve kterém alkylová část alkylesteru obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti hydridu alkalického kovu na alkylester kyseliny 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové, ve kterém alkylová část alkylesteru obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku. Jako výhodný alkylester kyseliny bromoctové se používá ethylester kyseliny bromoctové, účelně v množství 1 až 1,5 dílu molárního na 1 díl molární 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-onu. Jako výhodný hydrid alkalického kovu se používá natriumhydrid, v množství 1 až 1,5 dílu molárního na 1 díl molární 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-onu. Výhodně se pracuje v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid, acetonitril, přičemž jako rozpouštědlo je zvláště výhodný acetonitril, za reakční teploty mezi 0 a 40 °C.

Výsledný alkylester kyseliny 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-yloctové, ve kterém alkylová část alkylesteru obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, se může potom v posledním stupni nechat reagovat s amoniakem na 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamid. Účelně se přitom postupuje tak, že se výchozí látka rozpustí v alkoholu, jako je methanol nebo ethanol, přičemž alkohol byl předtím nasycen amoniakem za teploty -10 až 0 °C, a potom se reakční směs míchá v autoklávu za reakční teploty mezi 60 a 80 °C po dobu 10 až 15 hodin.

Po obvyklém zpracování se může získat 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamid v dobrém výtěžku a jakosti.

Nový 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamid je vhodný nový meziprodukt pro výrobu účinné látky, 4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-ylacetamidu.

## Příklad 1

## a) Způsob výroby 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-onu

K 5,7 g 4-methoxy-3-pyrrolin-2-onu a 10,8 g benzylalkoholu se přidá 0,4 g kyseliny methansulfonové a vše se míchá 24 hodiny za teploty 80 °C a tlaku 2 kPa. Potom se k reakčnímu roztoku přidá 50 ml ledové vody a 100 ml methylenchloridu a neutralizuje 4 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje vždy 50 ml methylenchloridu. Po vysušení organické fáze síranem sodným a oddestilování rozpouštědla se k odparku přidá 150 ml ledové vody, zahřeje na teplotu 100 °C a azeotropicky se oddestiluje 100 ml vody a benzylalkoholu. Krystaly vysrážené při ochlazení se rekrystalují za horka z 50 ml toluenu. Získá se 6,7 g bílého, krystalického produktu o teplotě tání 147 až 148 °C.

NMR: (300 MHz, DMSO -  $d_6$ ):

7,38 (m, 5H), 6,20 (široký s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,98 (s, 2H),

hmotnostní spektrum (70 eV):

189 ( $M^+$ , 40), 172 (18), 132 (51), 91 (100).

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

8,4 g 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-onu a 9,8 g ethylesteru kyseliny bromoctové (95%) se rozpustí v 50 ml bezvodého acetonitrilu a ochladí na teplotu 0 °C. K tomuto reakčnímu roztoku se během 20 minut přidá 1,67 g natriumhydridu (80% v bílém oleji). Vše se nechá dále míchat 2 hodiny, okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6 až 7 a rozpouštědlo se oddestiluje. Odparek se vyjme vodou a methylenchloridem. Po oddělení organické fáze se získá 14,4 g surového produktu. Tento surový produkt se rozpustí ve 20 ml methanolu, který byl předtím nasycen za teploty -10 až 0 °C plynným amoniakem. V autoklávu se reakční roztok míchá za teploty 60 až 80 °C po dobu 12 hodin. Po oddestilování methanolu a promytí surového produktu chloridem uhličitým se provede rekrytalizace z vody. Získá se 5,1 g produktu, který je čistá látka podle chromatografie na tenké vrstvě.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetamidu, vyznačující se tím, že se nechá reagovat 4-alkoxy-3-pyrrolin-2-on, ve kterém alkoxylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, s benzylalkoholem v přítomnosti katalytického množství kyseliny za teploty 60 až 100 °C na 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on, vzniklý meziprodukt se alkyluje alkylesterem kyseliny 2-bromoctové, ve kterém alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, za teploty 0 až 40 °C v přítomnosti hydridu alkalického kovu na alkylester kyseliny 4-benzyloxy-3-pyrrolin-2-on-1-ylacetové, ve kterém alkylová část alkylesteru obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, který se popřípadě přímo ve vzniklé reakční směsi nechá reagovat s amoniakem za teploty 60 až 80 °C na konečný produkt.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako kyselina pro reakci 4-alkoxy-3-pyrrolin-2-onu, ve kterém alkoxylová část obsahuje 1 nebo 2 atomy uhlíku, používá sulfonová kyselina.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se reakce 4-alkoxy-3-pyrrolin-2-onu, ve kterém alkoxylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, provádí za sníženého tlaku 1 až 5 kPa.