



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

257300

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 207/273

- (22) Přihlášeno 24 09 86
(21) PV 617-87.Y
(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 05 86
(2023/86) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 17 09 87
(45) Vydáno 15 03 89

- (72) Autor vynálezu MEUL THOMAS dr., Mc GARRITY JOHN dr., VISP (Švýcarsko)
(73) Majitel patentu LONZA AG GAMPPEL/WALLIS (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamidu

Nový způsob výroby cerebrálně účinného
4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl-acetamidu,
který vychází z alkylesterů 4-alkoxy-3-pyr-
rolin-2-on-1-yl-octové kyseliny.

Vynález se týká nového způsobu výroby cerebrálně účinného 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamidu. Z publikace Pifferiho a spol., *Il Farmaco*, Ed. Sc., 1977, 32, 602 je známa pětistupňová příprava 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamidu. Vzhledem ke drahým výchozím látkám a celkovému výtěžku asi 33,8 % není však tento způsob rentabilní. Vznikl proto úkol nalézt jiný způsob, který nebude mít uvedené nedostatky.

Úkol byl vyřešen postupem podle vynálezu. 4-(C₁-C₂)-alkoxy-3-pyrrolidin-2-on-1-yl-octová kyselina ve formě (C₁-C₄)-alkylesteru, výhodně ethylester 4-methoxy-3-pyrrolidin-2-on-1-yl-octové kyseliny, se při tomto postupu podrobí působení kyselého bezvodého prostředí, vzniklý produkt se hydrogenuje a posléze amiduje amoniakem.

Výhodně se postupuje následujícím způsobem:

Kyselé médium se výhodně připraví zaváděním plynného chlorovodíku nebo plynného bromovodíku do C₁-C₄-karboxylové kyseliny, která je popřípadě bezvodá.

Výhodnou C₁-C₄-karboxylovou kyselinou je kyselina octová. Zvláště výhodně se používá plynný chlorovodík v kyselině octové. Reakční teplota se volí mezi 0 a 50 °C.

Po uplynutí reakční doby od 5 do 10 hodin se může reakční směs zpracovat obvyklým způsobem, například odpařením rozpouštědla a popřípadě krystalizací.

Převedení (C₁-C₄)-alkylesteru 2,4-dioxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny, zvláště ethylesteru, na konečný produkt 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamid redukcí natriumborohydridem a následující amidací amoniakem je v literatuře popsáno (G. Pifferi, M. Pinza, *Il Farmaco*, Ed. Sc., 1977, 32, 602). 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamid se tak získá jako čistě bílý produkt v dobrém výtěžku.

P ř í k l a d

a) Výroba ethylesteru 2,4-dioxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny

10,0 g ethylesteru 4-methoxy-3-pyrrolidin-2-on-1-yl-octové kyseliny (obsah podle plynové chromatografie: 80 %) se rozpustí v 50,0 ml kyseliny octové a při 35 až 40 °C se 9 hodin za míchání sytí plynným chlorovodíkem. Nakonec se kyselina octová odpaří na rotační odparce za vakua při teplotě lázně 60 °C. Zbytek se vyjme do 50,0 ml toluenu a ještě jednou odpaří. Získá se 12,4 g surového produktu, který krystaluje v chladničce.

b) Výroba ethylesteru 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny

12,2 g výše získaného surového produktu se rozpustí v 50,0 ml acetonitrilu a při teplotě místnosti se přidá k suspenzi 1,6 g natriumborohydridu v 50,0 ml acetonitrilu. Reakční teplota přitom stoupne na 35 až 40 °C. Při této teplotě se reakční roztok míchá jednu hodinu. Pak se okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH asi 5. Rozpouštědlo se odstraní na rotační odparce, zbytek se zředí 25 ml ledové vody a extrahuje se methylenchloridem. Po vysušení methylenchloridového roztoku síranem sodným a odpaření rozpouštědla zůstane 9,5 g surového produktu, který podle HPLC obsahuje 51,5 % připravované sloučeniny, což odpovídá výtěžku 66,1 % vztaženo na výchozí ethylester 4-methoxy-3-pyrrolidin-2-on-1-yl-octové kyseliny.

Chromatografickou filtrací na silikagelu za použití kyseliny octové jako elučního činidla se získá produkt, který podle HPLC obsahuje více než 96 % připravované sloučeniny.

c) Výroba 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamidu

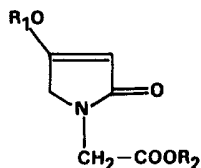
13,7 g (73 mmol) ethylesteru 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny se rozpustí v 500 ml methanolu a nasytí při 0 °C amoniakem. Pak se udržuje po dobu jedné hodiny při

teplotě místnosti. Odpařením rozpouštědla za vakua se získá pevný zbytek, který se krystaluje z methanolu.

Získá se 7,17 g (62 %) produktu ve formě bílého prášku. T.t. 165 až 168 °C.
IR (nujol) 3 400 cm^{-1} , 3 300 cm^{-1} , 3 250 cm^{-1} (OH a NH), 1 660 cm^{-1} (C=O).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-acetamidu, vyznačující se tím, že se $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylester 4- $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -alkoxy-3-pyrrolidin-2-on-1-yl-octové kyseliny obecného vzorce



kde R_1 znamená alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku a R_2 znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, převádí v bezvodém kyselém prostředí na $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkylester 2,4-dioxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny, který se popřípadě izoluje a pak se hydrogenuje natriumborohydridem za vzniku $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylesteru 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny a nakonec se amidací působením amoniaku převede $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylester 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny na požadovaný konečný produkt.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se bezvodé prostředí připraví zaváděním plynného chlorovodíku nebo bromovodíku do bezvodé $\text{C}_1\text{-C}_4$ -karboxylové kyseliny.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se jako bezvodá $\text{C}_1\text{-C}_4$ -karboxylová kyselina použije kyselina octová.

4. Způsob podle bodů 1, 2 a 3, vyznačující se tím, že se použije plynný chlorovodík v bezvodé kyselině octové.