

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

257294

(11)

(82)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 207/273

(22) Přihlášeno 24 09 86

(21) PV 6880-86.K

(32) (31) (33) Právo přednosti od 24 09 85
(4126/85) 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 BASEL (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-
pyrrolin-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 syntéza 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 způsob, který by neměl výše uvedené nevýhody.

Úloha byla vyřešena způsobem podle vynálezu. Při tomto postupu se C_1-C_4 -alkylester 4- C_1-C_2 -alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-octové kyseliny, výhodně etylester 4-methoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-octové kyseliny, nechá reagovat s trichlormetylsilanem za přítomnosti jodidu alkalického kovu, výhodně jodidu sodného, vzniklý produkt se hydrogenuje a posléze amiduje amoniakem.

Výhodně se postupuje tak, že se C_1-C_4 -alkylester 4- C_1-C_2 -alkoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-octové kyseliny, trichlormetylsilan a jodid alkalického kovu nechají reagovat v poměru 1:1:1 až 1:2:2, výhodně 1:1,2:1,2 až 1:1,6:1,6.

Reakce se výhodně provádí v acetonitrilu jako rozpouštědla. Reakční teplota leží v oblasti teploty varu rozpouštědla.

Po reakční době od asi 1 do 5 hodin a běžném zpracování, např. a popřípadě čištění produktu, např. překrystalováním, je možno získat příslušný C_1-C_4 -alkylester 2,4-dioxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny.

Převedení C_1-C_4 -alkylesteru 2,4-dioxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny, zvláště etylesteru, na konečný 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 je tak možno získat jako čistý bílý produkt v dobrém výtěžku.

P ř í k l a d

a/ Výroba etylesteru 2,4-dioxo-pyrrolidin-2-on-1-yl-octové kyseliny

2,0 g /10 mmol/ etylesteru 4-methoxy-3-pyrrolin-2-on-1-yl-octové kyseliny a 2,1 g /14 mmol/ jodidu sodného se rozpustí ve 20,0 ml acetonitrilu. Pak se přidá 1,6 g /14 mmol/ trichlormetylsilanu. Nažloutlý zakalený reakční roztok se pak zahřívá 4 hodiny k varu. Pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří při vakuu vodní vývěvy. Zbytek se rozmíchá v 50,0 ml metylenchloridu a přidá se k němu roztok 1,0 g hydrogen-uhličitanu sodného v 5 ml ledové vody. Vodná fáze se třikrát extrahuje 50,0 ml metylenchloridu. Spojené organické fáze se suší síranem sodný, odpaří a suší ve vysokém vakuu.

Získá se 1,9 g oranžově zbarvené hmoty, která pomalu krystaluje.

Překrystalovaný produkt /toluen:petrolether 1:1/ taje při 92 až 93 °C.

MNR /CDCl₃/ δ = 4,25 /s, 2H/; 4,23 /q, J = 7,1 Hz, 2H/; 4,03 /t, J = 1,0 Hz, 2H/; 3,11 /š,s, 2H/; 1,30 /t, J = 7,1 Hz, 3H/.

b/ Výroba etylesteru 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny

K 8,8 g /47,5 mmol/ etylesteru 2,4-dioxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny ve 200 ml dimethoxyetanu se při 0 °C přidá 0,54 g /14,5 mmol/ natriumborohydridu. Směs se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti. Po ochlazení na 0 °C se přidá přebytek koncentrované kyseliny chlorovodíkové a anorganický zbytek se odfiltruje.

Filtrát se odpaří do sucha. Zbytek se vyjme do chloroformu, suší se síranem sodným a znovu se odpaří dosucha za vakua.

Získá se 8,8 g produktu ve formě oleje.

Po konečné destilaci při 180 °C /1.10² Pa se získá 5,3 g /60 %/ bezbarvého oleje.

IR /film/ 3 400 cm⁻¹ /OH/, 1 740 cm⁻¹ /C=O/, 1 680 cm⁻¹ /C=O/, 1 200 cm⁻¹.

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

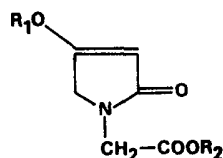
13,7 g /73 mmol/ etylesteru 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny se rozpustí v 500 ml metanolu a nasytí se při 0 °C amoniakem. Pak se udržuje po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Odpařením rozpouštědla za vakua se získá pevný zbytek, který se krystaluje z metanolu.

Získá se 7,17 g /62 %/ produktu ve formě bílého prášku. t.t. 165 až 168 °C.

IR /nužel/ 3 400 cm⁻¹, 3 300 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 /C₁-C₄/-alkylester 4-/C₁-C₂/-alkoxy-3-pyrrolidin-2-on-1-yl-octová kyseliny obecného vzorce



kde R₁ znamená alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku a R₂ znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nechá reagovat s trichlormetylsilanem za přítomnosti jodidu alkalického kovu za vzniku /C₁-C₄/alkylesteru 2,4-dioxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny, který se popřípadě izoluje a pak hydrogenuje natriumborohydridem za C₁-C₄-alkylesteru 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny a nakonec se amidací prostřednictvím amoniaku převede C₁-C₄-alkylester 4-hydroxy-2-oxo-pyrrolidin-1-yl-octové kyseliny na požadovaný konečný produkt.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako jodid alkalického kovu použije jodid sodný.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se reakce s trichlormetylsilanem za přítomnosti jodidu alkalického kovu provádí za přítomnosti acetonitrilu jako rozpouštědla.