



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

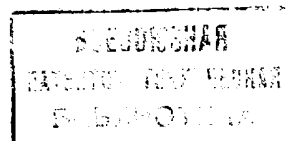
(19) **SU** (11) **1556537**

A3

(51)5 C 07 D 207/26

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- 1
- (21) 4203180/23-04
(62) 420277/23-04 от 25.06.87
(22) 26.08.87
(31) 2567/86
(32) 26.06.86
(33) СН
(46) 07.04.90. Бюл. № 13
(71) Лонца АГ (СН)
(72) Томас Меул (DE)
(53) 547.745.07(088.8)
(56) Tifferi и др., J1 Farmaco, Ed.,
Sc., 1977, 32, 602.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-БЕНЗИЛОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОН-1-ИЛ-АЦЕТАМИДА

(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к получению 4-бензилокси-3-пирролин-2-он-1-ил-ацетамида, который может быть

2

использован в качестве промежуточного продукта в синтезе 4-оксипирролин-2-он-1-ил-ацетамида (оксирацетам), действующего на функции головного мозга. Цель - разработка способа получения новых соединений, обладающих указанным действием. Получение ведут переэтерификацией 4-(C₁-C₄)-алкокси-3-пирролин-2-она с бензиловым спиртом в присутствии сульфоновой кислоты при 60-100°C. Полученный 4-бензилокси-3-пирролин-2-он алкилируют C₁-C₄-алкиловым эфиром 2-бромуксусной кислоты в присутствии гидроксида щелочного металла в среде апротонного растворителя при 0-40°C с последующей обработкой образовавшегося C₁-C₄-алкилового эфира 4-бензилокси-3-пирролин-2-он-1-ил-уксусной кислоты в автоклаве при 60-80°C. 2 табл.

Изобретение относится к области получения нового химического соединения - 4-бензилокси-3-пирролин-2-он-1-ил-ацетамида, которое может быть использовано в качестве промежуточного продукта в синтезе 4-окси-пирролин-2-он-1-ил-ацетамида (оксирацетам), действующего на функции головного мозга.

Целью изобретения является разработка на основе известных приемов способа получения нового промежуточного продукта, позволяющего упростить синтез оксирацетама, обладающего ценным фармакологическим свойством.

Пример 1. а. Получение 4-бензилокси-3-пирролин-2-она.

5,7 г 4-метокси-3-пирролин-2-она и 10,8 г бензинового спирта подвергают реакции обмена с 0,4 г метансульфоновой кислоты при перемешивании в течение 24 ч при 80°C и 20 мбар. Затем реакционный раствор подвергают реакции с 50 мл ледяной воды и 100 мл метиленхлорида и нейтрализуют с помощью 4 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагируют еще дважды метиленхлоридом по 50 мл. После сушки органической фазы Na₂SO₄ и отгонки растворителя остаток подвергают реак-

(19) **SU** (11) **1556537**

A3

ции с 150 мл ледяной воды, нагревают до 100°C и азеотропно отгоняют 100 мл смеси из воды и бензилового спирта. Осажденные в течение охлаждения кристаллы перекристаллизовывают из 50 мл горячего толуола. Получают 6,7 г белого кристаллического продукта с т.пл. 147-148°C.

6. Получение этилового эфира 4-бензилокси-3-пирролин-2-он-уксусной кислоты.

Растворяют 8,4 г 4-бензилокси-3-пирролин-2-она и 9,8 г этилового эфира бромуксусной кислоты (95%-ный) в 50 мл безводного ацетонитрила и охлаждают до 0°C. К этому реакционному раствору прибавляют 1,67 г гидрида натрия (80%-ный в беленом масле) в течение 20 мин. Перемешивают еще 2 ч, подкисляют с помощью концентрированной соляной кислоты до pH 6-7 и отгоняют растворитель. Остаток прибавляют к смеси из воды и метилхлорида. После выделения органической фазы получают 14,4 г сырого продукта, который высушивают. Получают 8,7 г (71%) продукта (по тонкослойной хроматографии) без побочных продуктов. Т.пл. 62-65°C.

в. Получение 4-Бензилокси-3-пирролин-2-он-1-ил-ацетамида.

8,7 г полученного в предыдущей стадии продукта растворяют в 20 мл метанола, заранее насыщенного газообразным аммиаком при -10 - 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение

12 ч при 60 - 80°C в автоклаве. После отгонки метанола и промывки сырого продукта четыреххлористым углеродом перекристаллизовывают из воды. Получают 4,73 г (60,8%) чистого (по тонкослойной хроматографии) продукта.

Аналогично примеру 1 целевой продукт может быть получен при использовании соответствующих исходных соединений по примерам 2-4 указанных в табл. 1 и 2.

Условия проведения реакции переэтерификации (стадия а) приведены в табл. 1.

Условия проведения реакций алкилирования и амидирования (стадии б и в) приведены в табл. 2.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения 4-бензилокси-3-пирролин-2-он-1-ил-ацетамида, отличающийся тем, что 4-(C₁-C₄)-алкокси-3-пирролин-2-он подвергают переэтерификации с бензиловым спиртом в присутствии сульфоновой кислоты при 60-100°C, полученный при этом 4-бензилокси-3-пирролин-2-он алкилируют C₁-C₄-алкиловым эфиром 2-бромуксусной кислоты в присутствии гидрида щелочного металла в среде апротонного растворителя при 0-40°C с последующей обработкой аммиаком образовавшегося C₁-C₄-алкилового эфира 4-бензилокси-3-пирролин-2-он-1-ил-уксусной кислоты в автоклаве при 60-80°C.

Т а б л и ц а 1

При- мер	Алкокси- группа	(...) сульфо- новая кислота	Темпе- ратура, °C	Давле- ние, мбар	Вы- ход, %
2	Этокси	Метан-	60	10	69,5
3	Метокси	р-Толуол-	100	100	66,4
4	Метокси	р-Толуол-	90	50	67,4

При- мер	(...) эфир бромуксус- ной кислоты	Гидрид щелочно- го ме- талла	Растворитель	Темпе- ратура, °C	Темпера- тура, °C, реакции амидиро- вания	Общий выход, %
2	Метил	KH	Диметилформамид	20	60-80	46,9
3	Бутил	NaN	Ацетонитрил	40	60-80	49,5
4	Этил	NaN	Диметилацетамид	10	60-80	48,3

Составитель И. Бочарова

Редактор О. Головач

Техред М.Ходанич

Корректор А. Обручар

Заказ 567

Тираж 316

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР.
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101