

(19)



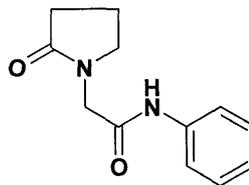
**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201900316** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2020.11.30(51) Int. Cl. *C07D 207/27* (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.05.20**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-(2-ОКСОПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)-N-ФЕНИЛАЦЕТАМИДА**(96) **KZ2019/037 (KZ) 2019.05.20**

(72) Изобретатель:

(71) Заявитель:
**ВАЛУЕВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ
(KZ)****Валуев Дмитрий Сергеевич (KZ),
Бекиш Андрей Валерьевич (BY)**(74) Представитель:
Абильманова К.С. (KZ)

(57) Изобретение относится к химии пирролидонов, в частности к способу получения соединения 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамид (1)



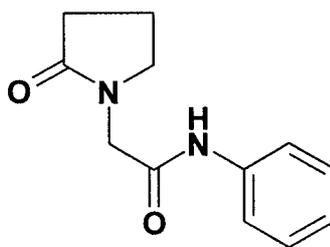
(1),

также известного как N-фенилпирацетам, которое может быть использовано в качестве ноотропного средства. Способ получения 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамида включает приготовление смеси пирацетама, порошкообразной меди, карбоната калия и иодбензола в мольном соотношении пирацетам:порошкообразная медь:карбонат калия:иодбензол, равном 1:(1,5-2,23):(1,0-1,6):1, которую нагревают при температуре 190-200°C в инертной атмосфере, полученную реакционную массу подвергают экстракции кипячением с этилацетатом, жидкую фазу отделяют, а оставшуюся твёрдую фазу подвергают экстракции кипячением с хлороформом и вновь жидкую фазу отделяют, далее из указанных жидких фаз отгоняют органические экстрагенты и после очистки получают целевой продукт. Способ безопасен и позволит осуществлять выпуск ноотропного средства 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамида в промышленных масштабах.

A1**201900316****201900316****A1**

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-(2-ОКСОПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)-N-ФЕНИЛАЦЕТАМИДА

Изобретение относится к химии пирролидонов, в частности к способу получения соединения 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамид (1)



(1),

также известного как N-фенилпирацетам, которое может быть использовано в качестве ноотропного средства.

Соединение (1) является аналогом пирацетама. Пирацетам применяется в качестве ноотропного средства, однако его использование имеет ряд ограничений. Из-за недостаточного проникновения пирацетама в центральную нервную систему требуются длительные курсы терапии высокими дозами, что может привести к перевозбуждению пациента. Так, пирацетам не рекомендован к приёму на ночь, а также пациентам, страдающим эпилепсией. Кроме того, пирацетам обладает слабым антигипоксическим эффектом, что не позволяет широко использовать его в состоянии кислородного голодания организма.

Преодолеть упомянутые недостатки пирацетама можно с помощью модификации его молекулы, результатом которой является соединение 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамид, сохраняющее антиамнестическое действие пирацетама и в условиях эксперимента проявляющее седативный эффект, что может позволить назначать его на ночь и пациентам с преобладанием в центральной нервной системе процессов возбуждения. Кроме того, это соединение обладает антигипоксическим эффектом, который достигается при использовании небольших доз (*Химико-фармацевтический журнал*, 1983, № 12, стр. 1439-1445). Таким образом, соединение (1) является перспективным в качестве компонента лекарственных средств, в связи с чем совершенствование его синтеза является актуальным.

Известен способ получения 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамида, в соответствии с которым 0,15 моль этил-2-оксо-1-пирролидинацетата, соединение

прекурсор, добавляют в инертной атмосфере к смеси 0,5 моль анилина и 0,5 г тонкоизмельченного металлического натрия, полученную смесь медленно нагревают до полного растворения натрия, после чего температуру повышают до 120°C и выдерживают при этих условиях 3 часа. Затем добавляют 150 мл безводного толуола и разбавляют смесь гексаном до тех пор, пока она не станет мутной, добавляют затравочные кристаллы для кристаллизации. Затем осуществляют фильтрацию и твердый продукт для очистки перекристаллизовывают из этилацетата.

В результате получают 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамид, предназначенный, как указывают авторы, для лечения морской болезни (US 3,459,738, C07D 29/22, 27/08, A61K 25/00, 05.08.1969).

Недостаток приведённого способа заключается в использовании токсичного анилина, огнеопасного металлического натрия и в образовании в ходе реакции взрывоопасного газа — водорода. Небезопасные условия синтеза затрудняют промышленное освоение выпуска 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамида.

Анилин токсичен, в прототипе для получения целевого вещества его используют более чем в 3-кратном избытке по отношению к этил-2-оксо-1-пирролидинацетату. Это приводит к необходимости тщательной очистки целевого вещества и побочных продуктов, что усложняет технологическую схему.

Использование металлического натрия при высокой температуре создаёт риск его возгорания при попадании в реакционный сосуд небольших количеств воздуха или воды и требует создания специальных условий для предотвращения поступления этих веществ в реакционную смесь. Кроме того, в ходе реакции анилина с натрием выделяется взрывоопасный газообразный водород, что требует повышенных мер безопасности и эффективного отвода выделяющегося газа во избежание несчастных случаев.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка более безопасного способа синтеза 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамида, в котором не используются токсичные ароматические амины и огнеопасные щелочные металлы, а также не выделяются взрывоопасные газы, что позволит осуществлять выпуск ноотропного средства 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамида в промышленных масштабах.

Для этого в способе получения 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамида, включающем приготовление смеси соединения прекурсора и реагентов, нагревание и очистку целевого продукта, в качестве соединения прекурсора используют пирацетам, готовят смесь пирацетама, порошкообразной меди, карбоната калия и иодбензола в мольном соотношении пирацетам:порошкообразная медь:карбонат калия:иодбензол,

равном 1:(1,5-2,23):(1,0-1,6):1, которую нагревают при температуре 190-200°C в инертной атмосфере, после чего экстрагируют 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамид вначале кипячением с этилацетатом, затем жидкую фазу отделяют, из оставшейся твёрдой фазы вновь экстрагируют 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамид кипячением с хлороформом, жидкую фазу отделяют, далее органические экстрагенты из жидких фаз отгоняют и после очистки получают целевой продукт. Причем очистку целевого продукта от примесей можно осуществлять растворением в хлороформе с последующим осаждением гексаном. При необходимости очистку повторяют, а очищенный целевой продукт отфильтровывают. Кроме того, экстрагируемую реакционную массу можно измельчать любыми приемлемыми способами и соответствующими средствами с целью достижения полноты извлечения целевого продукта.

Использование пиретама в качестве соединения прекурсора позволяет полностью исключить применение в качестве реагента токсичного ароматического амина — анилина, так как в пиретама уже сформирована амидная азотсодержащая группа, и применение иных азотсодержащих соединений прекурсоров не требуется. Кроме того, пиретама является доступным и высокочистым соединением, так как используется в качестве лекарственного средства; его применение позволяет упростить синтез, не затрачивая усилий на получение и очистку соединений прекурсоров.

Использование медьсодержащего катализатора позволяет отказаться от применения высокорекционноспособного и огнеопасного металлического натрия.

В предлагаемом изобретении мольное соотношение реагентов: пиретама:порошкообразная медь:карбонат калия:иодбензол составляет 1:(1,5-2,23):(1,0-1,6):1, что обеспечивает более полное расходование пиретама и иодбензола.

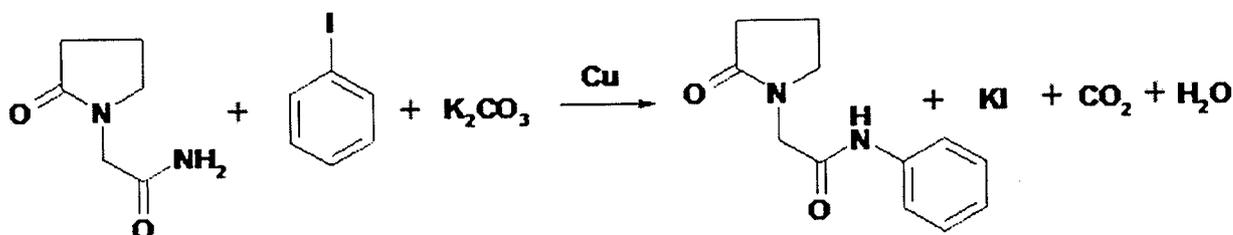
Известно алкилирование амидов и лактамов иодбензолом на медьсодержащих катализаторах, в частности, на иодиде меди (I) в количестве 5 мольных %, для синтеза N-ариламидов и N-ариллактамов (*Tetrahedron Lett*, 2004, 2311-2315, *Synthesis*, 2010, 908-910). Однако в случае экспериментального алкилирования пиретама использование малого количества ионного катализатора иодида меди не приводит к получению целевого продукта, так как, вероятно, ионы меди связываются с пиретамом в неакционноспособный комплекс (*Der Pharma Chemica*, 2016, 8(6):143-157). Данное ограничение преодолевается в настоящем изобретении использованием порошкообразной меди и пиретама в мольном соотношении пиретама:порошкообразная медь 1:1,5-2,23. В этом случае, как предполагается авторами без всякой связи с теорией, часть меди остаётся не связанной в комплекс и выполняет функцию катализатора.

Однако применение только избыточного количества медного катализатора ведёт к усложнению технологической схемы синтеза 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамида.

Так, арилирование 2-пирролидона при применении в качестве катализатора меди без иных добавок (*Can. J. Chem.*, 1983, 86-91) требует 4,7-кратного избытка меди, а также 1,9-2,3-кратного избытка галогенбензола. Длительность реакции при этом составляет 12 часов. Такое большое количество катализатора необходимо для того, чтобы связать выделяющийся в ходе реакции галогеноводород. Это повышает расход реагентов, требует увеличения вместимости реакционных сосудов, а также больших усилий по удалению избытка реагентов из реакционной смеси и усложняет очистку целевого продукта.

Настоящее изобретение решает проблему избыточного использования галогенбензола применением в качестве агента для связывания галогеноводорода доступного карбоната калия, выступающего в качестве основания по Бренстеду. При использовании карбоната калия избыток катализатора, то есть меди, снижается более, чем вдвое, а галогенбензол, то есть иодбензол, может быть использован в стехиометрическом количестве, без избытка.

Химическая реакция между пиррацетамом и иодбензолом протекает по следующей схеме:



По окончании синтеза реакционная смесь представляет собой твёрдую массу, содержащую помимо целевого продукта реакции медный катализатор, неорганические вещества и органические примеси.

Для выделения из реакционной смеси целевого соединения, относящегося к органическим веществам, авторами изобретения предлагается экстракция его органическими экстрагентами. Для повышения коэффициента извлечения реакционную массу измельчают, а экстракцию проводят при кипячении последовательно этилацетатом и хлороформом. После начальной экстракции этилацетатом жидкую фазу отделяют, а из оставшейся твёрдой фазы целевой продукт экстрагируют хлороформом. После отгонки экстрагента из жидкой фазы и дополнительной очистки он может быть использован повторно.

При экстракции в жидкую фазу переходят целевой продукт и органические примеси, которые остаются в целевом продукте после отгонки органических экстрагентов, что требует дополнительной очистки. Такую очистку проводят растворением в хлороформе и осаждением гексаном.

Целевой продукт хорошо растворяется в более полярном хлороформе, но плохо растворяется в менее полярном гексане, поэтому при добавлении гексана выпадает в осадок. По данным тонкослойной хроматографии примеси менее полярны, чем целевой продукт, они лучше растворяются в гексане и не выпадают в осадок при его добавлении к хлороформному раствору.

Для отделения кристаллов очищенного целевого продукта от смеси гексана и хлороформа с примесями применяется фильтрация.

Двукратная очистка растворением в хлороформе и осаждением гексаном позволяет получить 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамид с чистотой более 99%, что подтверждается высокоэффективной жидкостной хроматографией. Использование при очистке хлороформа по сравнению с толуолом по прототипу является преимуществом, так как хлороформ, в отличие от толуола, не является горючим растворителем.

Смесь хлороформа и гексана после фильтрации целевого продукта может быть разделена фракционной перегонкой, после чего хлороформ и гексан могут быть использованы повторно.

Пример 1.

Смесь 16,0 г (0,113 моль) пирacetама, 16,0 г (0,252 моль) порошкообразной меди, 25,0 г (0,181 моль) карбоната калия и 23,0 г (0,113 моль) иодбензола при мольном соотношении реагентов пирacetам:порошкообразная медь:карбонат калия:иодбензол, составляющем 1:2,23:1,6:1, нагревают в течении 6 часов при 190°C в атмосфере аргона. Для увеличения выхода целевого продукта полученную реакционную массу измельчают. Целевой продукт вначале экстрагируют из реакционной смеси кипячением с 500 мл этилацетата, после чего жидкую фазу отделяют. Из оставшейся твёрдой фазы целевой продукт вновь экстрагируют кипячением с 450 мл хлороформа, после чего жидкую фазу отделяют. Затем отгоняют экстрагенты из каждой из жидких фаз по отдельности или совместно. Остатки после отгонки объединяют с получением целевого продукта.

Для очистки полученный продукт растворяют в 50 мл хлороформа, после чего 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамид осаждают 100 мл гексана и отфильтровывают. После повторного растворения в хлороформе, осаждения гексаном и фильтрации

получают 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамид с чистотой по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии более 99,0%.

Температура плавления 171,5-172°C.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 2.12 (м, 2H), 2.48 (т, 2 H, $J = 8.0$ Гц), 3.59 (т, 2 H, $J = 7.0$ Гц), 4.05 (с, 2 H), 7.10 (т, 1 H, $J = 7.5$ Гц), 7.31 (т, 2 H, $J = 7.5$ Гц), 7.50 (д, 2 H, $J = 7.5$ Гц), 8.43 (уш. с, 1 H).

Масс-спектр ESI-MS m/z : 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 126 $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2]^+$.

Пример 2.

Смесь 2,00 г (0,014 моль) пираретама, 1,35 г (0,021 моль) порошкообразной меди, 1,95 г (0,014 моль) карбоната калия и 2,85 г (0,014 моль) иодбензола при мольном соотношении реагентов пираретам:порошкообразная медь:карбонат калия:иодбензол, составляющем 1:1,5:1,0:1, нагревают в течении 5 часов при 200°C в атмосфере аргона. Для увеличения выхода целевого продукта полученную реакционную массу измельчают. Целевой продукт вначале экстрагируют из реакционной смеси кипячением с 80 мл этилацетата, после чего жидкую фазу отделяют. Из оставшейся твёрдой фазы целевой продукт повторно экстрагируют кипячением с 80 мл хлороформа, после чего жидкую фазу отделяют. Затем отгоняют экстрагенты из каждой из жидких фаз по отдельности или совместно. Остатки после отгонки объединяют с получением целевого продукта.

Для очистки полученный продукт растворяют в 10 мл хлороформа, после чего 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамид осаждают 20 мл гексана и отфильтровывают. После повторного растворения в хлороформе, осаждения гексаном и фильтрации получают 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамид с чистотой по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии более 99,0%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-фенилацетамида, включающий приготовление смеси соединения прекурсора и реагентов, нагревание и очистку целевого продукта, отличающийся тем, что в качестве соединения прекурсора используют пирацетам, готовят смесь пирацетама, порошкообразной меди, карбоната калия и иодбензола в мольном соотношении пирацетам:порошкообразная медь:карбонат калия:иодбензол, равном 1:(1,5-2,23):(1,0-1,6):1, которую нагревают при температуре 190-200°C в инертной атмосфере, полученную реакционную массу подвергают экстракции кипячением с этилацетатом, жидкую фазу отделяют, а оставшуюся твёрдую фазу подвергают экстракции кипячением с хлороформом, и вновь жидкую фазу отделяют, далее из указанных жидких фаз отгоняют органические экстрагенты и после очистки получают целевой продукт.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что очистку целевого продукта от примесей осуществляют двукратным растворением в хлороформе с последующим осаждением гексаном, а целевой продукт отделяют фильтрованием.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что перед экстракцией кипячением с этилацетатом реакционную массу измельчают.

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201900316

Дата подачи: 20 мая 2019 (20.05.2019)		Дата испрашиваемого приоритета:
Название изобретения: СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-(2-ОКСОПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)-N-ФЕНИЛАЦЕТАМИДА		
Заявитель: ВАЛУЕВ Дмитрий Сергеевич		
<input type="checkbox"/> Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа) <input type="checkbox"/> Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)		
А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:		
МПК:	C07D 207/27 (2006.01)	СПК: C07D 207/27 (2013-01)
Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК		
Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:		
Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК) C07D 207/27		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:		
В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	GB 1039113 A (MORREN HENRI) 17.08.1966, пример 6	1-3
A	Wei Deng и др., Amino acid-mediated Goldberg reactions between amides and aryl iodides., Tetrahedron Letters, 23 January 2004, 45 (11), с.с. 2311–2315	1-3
A	Takakazu Yamamoto и др., Ullmann condensation using copper or copper oxide as the reactant. Arylation of active hydrogen compounds (imides, amides, phenol, acid, and phenylacetylene), Canadian Journal of Chemistry, 26 April 1982, 61 (1)	1-3
<input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы В		<input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении
* Особые категории ссылочных документов:		"I" более поздний документ, опубликованный после даты
"А" документ, определяющий общий уровень техники		приоритета и приведенный для понимания изобретения
"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату		"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету
подачи евразийской заявки или после нее		поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень,
"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспони-		взятый в отдельности
рованию и т.д.		"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету
"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской		поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с
заявки, но после даты испрашиваемого приоритета		другими документами той же категории
"D" документ, приведенный в евразийской заявке		"&" документ, являющийся патентом-аналогом
		"L" документ, приведенный в других целях
Дата действительного завершения патентного поиска:		14 ноября 2019 (14.11.2019)
Наименование и адрес Международного поискового органа:		Уполномоченное лицо :
Федеральный институт промышленной собственности		 Т.Ф. Владимирова
РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА		Телефон № (499) 240-25-91