

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037205**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.19(51) Int. Cl. **C07D 207/27 (2006.01)**(21) Номер заявки
201900316(22) Дата подачи заявки
2019.05.20**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-(2-ОКСОПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)-N-ФЕНИЛАЦЕТАМИДА**(43) **2020.11.30**(56) **GB-A-1039113**(96) **KZ2019/037 (KZ) 2019.05.20**

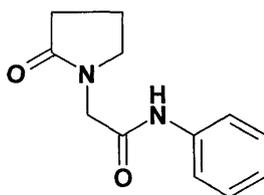
Wei Deng и др., Amino acid-mediated Goldberg reactions between amides and aryl iodides., Tetrahedron Letters, 23 January 2004, 45 (11), с.с. 2311-2315

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ВАЛУЕВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ
(KZ)**

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)

(72) Изобретатель:
**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)

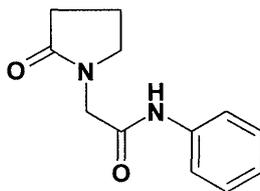


(1),

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.

B1**037205****037205****B1**

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 ч. 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 ор-

ганические 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 пиретамаме 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.

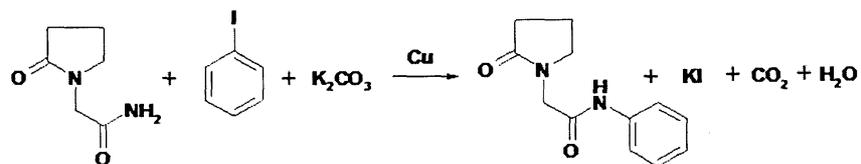
Известно алкилирование амидов и лактамов иодбензолом на медьсодержащих катализаторах, в частности на иодиде меди (I) в количестве 5 мольных %, для синтеза N-ариламидов и N-ариллактамов (Tetrahedron Lett, 2004, 2311-2315, Synthesis, 2010, 908-910). Однако в случае экспериментального алкилирования пиретама использование малого количества ионного катализатора иодида меди не приводит к получению целевого продукта, так как, вероятно, ионы меди связываются с пиретамамом в неактивный 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 ч. 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 пиретамамом 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 приме-

сями 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) пиретама, 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 пиретам:порошкообразная медь:карбонат калия:иодбензол, составляющем 1:2,23:1,6:1, нагревают в течении 6 ч 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 твердой 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, 2H, J = 7.5 Гц), 8.43(уш.с, 1H).

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) пиретама, 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 пиретам:порошкообразная медь:карбонат калия:иодбензол, составляющем 1:1,5:1,0:1, нагревают в течении 5 ч 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 твердой 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 пиретам, готовят смесь пиретама, порошкообразной меди, карбоната калия и иодбензола в мольном соотношении пиретам: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 твердую 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.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2