

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013141257/04, 09.03.2012

Приоритет(ы):

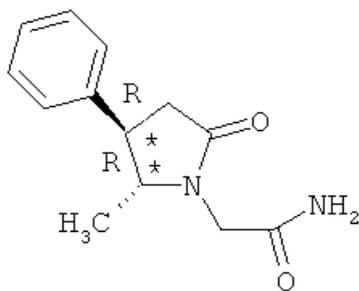
(30) Конвенционный приоритет:
11.03.2011 EP 11157916.5

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2015 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.10.2013(86) Заявка РСТ:
EP 2012/054111 (09.03.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/123358 (20.09.2012)Адрес для переписки:
119146, Москва, а/я 33, И.В. Журавлевой(71) Заявитель(и):
ГРИНДЕКС (LV)(72) Автор(ы):
СТОНАНС Илмарс (LV),
КАЛВИНШ Иварс (LV),
ЧЕРНОБРОВЫЙ Александр (LV),
ДАМБРОВА Мая (LV),
ВЕЙНБЕРГ Григорий (LV),
ЖВЕЙНИЕЦЕ Лига (LV),
ВОРОНА Максим (LV)(54) **4R, 5R-ЭНАНТИОМЕР 2-(5-МЕТИЛ-2-ОКСО-4-ФЕНИЛПИРРОЛИДИН-1-ИЛ) АЦЕТАМИДА С
НООТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(57) Формула изобретения

1. 2-(5R-Метил-2-оксо-4R-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид (I)



I

где звездочкой* отмечены хиральные атомы углерода.

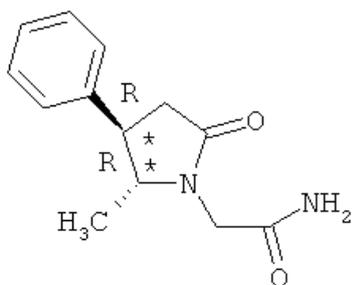
2. 2-(5R-Метил-2-оксо-4R-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид для применения в качестве лекарственного препарата.

3. 2-(5R-Метил-2-оксо-4R-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид для применения в качестве ноотропного лекарственного препарата.

4. 2-(5R-Метил-2-оксо-4R-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид для применения в качестве усилителя когнитивной способности.

5. 2-(5R-Метил-2-оксо-4R-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид для применения в лечении дефицита когнитивных функций.

6. Способ получения 2-(5R-Метил-2-оксо-4R-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид (I)



I

включающий следующие стадии:

а) присоединение 2-нитропроп-1-енилбензола к диэтилмалонату в присутствии комплексного катализатора, состоящего из хирального 2,2'-циклопропилиден-бис-оксазолина, трифлата магния и органического основания с образованием диэтилового эфира 2-(2-нитро-1(R)-фенилпропил)малоновой кислоты;

б) гидролиз и декарбоксилирование диэтилового эфира 2-(2-нитро-1(R)-фенилпропил)малоновой кислоты в кислой среде с образованием 4-нитро-3(R)-фенилпентановой кислоты;

в) этерификация 4-нитро-3(R)-фенилпентановой кислоты метанолом с образованием метилового эфира 4-нитро-3(R)-фенилпентановой кислоты;

г) хроматографическое расщепление диастереоизомерной смеси метилового эфира 4-нитро-3(R)-фенилпентановой кислоты на отдельные 3R,4R- и 3R,4S- энантиомеры с использованием хроматографической колонки;

д) гидрирование метилового эфира 4(R)-нитро-3(R)-фенилпентановой кислоты в присутствии катализатора - Ni Ренея с образованием 5(R)-метил-4(R)-фенилпирролидин-2-она;

е) замещение водорода в амидной группе 5(R)-метил-4(R)-фенилпирролидин-2-она на ион металла в подходящем органическом растворителе;

ж) N-алкилирование N-металлированного 5(R)-метил-4(R)-фенилпирролидин-2-она эфиром галоидуксусной кислоты в подходящем органическом растворителе;

з) амидирование этилового эфира 2-[5(R)-метил-2-оксо-4(R)-фенилпирролидин-1-ил]уксусной кислоты аммиаком в подходящем растворителе.

7. Способ по п. 6, где на стадии а) хиральный 2,2'-циклопропилиден-бис(оксазолин) представляет собой (3aR,3'aR,8aS,8'aS)-2,2'-циклопропилиден-бис[3a,8a]дигидро-8H-индено-[1,2-d]оксазол.

8. Способ по п. 6, где на стадии а) органическое основание выбирают из группы, состоящей из морфолина, N-метилморфолина, 1,1,3,3-тетраметилгуанидина и их смесей.

9. Способ по п. 6, где на стадии б) среду для кислотного гидролиза выбирают из группы, состоящей из муравьиной, уксусной и хлористоводородной кислот и их смесей.

10. Способ по п. 6, где на стадии б) реакции декарбоксилирования температура находится между 70° и 110°С.

11. Способ по п. 6, где на стадии д) давление водорода составляет между 0,3 и 6,0 МПа.

12. Способ по п. 6, где на стадии е) ион натрия вводится в амидную группу 5(R)-метил-4(R)-фенилпирролидин-2-она с помощью гидрида натрия или этоксида натрия.

13. Способ по п. 6, где на стадии ж) эфир галоидуксусной кислоты представлен эфиром бромуксусной кислоты или эфиром хлоруксусной кислоты.

14. Способ по п. 6-13, где подходящий органический растворитель для взаимодействия выбирают из группы, состоящей из гексана, бензола, толуола, хлороформа, дихлорметана, дихлорэтана, этилацетата, метилацетата, диэтилового эфира, 1,4-

диоксана, диметилсульфоксида и их смесей.

15. Способ по п. 6, где на стадии з) подходящий органический растворитель выбирают из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола; хлороформа, хлористого метилена; этилацетата и 1,4-диоксана.

RU 2013141257 A

RU 2013141257 A