

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 024**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/263** (2006.01)

**A61K 31/4015** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2010** **E 10776339 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013** **EP 2496555**

54 Título: **Enantiómero 4R,5S de 2-(5-metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida con actividad nootrópica**

30 Prioridad:

**05.11.2009 LV 090193**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**13.12.2013**

73 Titular/es:

**GRINDEKS, A JOINT STOCK COMPANY (100.0%)  
53 Krustpils Street  
1057 Riga, LV**

72 Inventor/es:

**KALVINS, IVARS;  
LEBEDEV, ANTONS;  
CERNOBROVIJS, ALEKSANDRS;  
DAMBROVA, MAIJA;  
ZVEJNIECE, LIGA;  
VORONA, MAKSIMS y  
VEINBERGS, GRIGORIJS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 434 024 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Enantiómero 4R,5S de 2-(5-metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida con actividad nootrópica

- 5 La presente invención se refiere a la preparación y al uso médico del enantiómero 4R,5S de 2-(5-metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida como medicamento nootrópico.

Antecedentes

- 10 Es sabido que los fármacos potenciadores de la cognición mejoran la capacidad de atención y el aprendizaje, la memoria y el recuerdo de la información, y atenúan las disfunciones cognitivas relacionadas con los traumatismos craneales, la apoplejía, la edad y las patologías seniles.

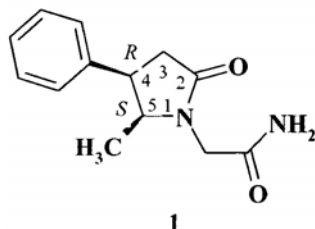
- 15 La molécula racémica de 2-(5-metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida, un derivado estructural del piracetam, fue mencionada en 2001 (M. V. Berestovitskaya, M. M. Zobachova, B. M. Novikov, O. S. Vasil'eva, N. V. Usik, S. M. Aleksandrova, I. N. Turenkov. International Conference on the Synthesis of Nitrogen Heterocycles, Moscú, Oct. 9-12, 2001, vol. 1, pp. 229-233). Sin embargo no se aportan datos sobre la estructura química y las propiedades biológicas de este compuesto.

- 20 La patente EP 2013166 B (AKCIJU SABIEDRIBA OLAINFARM), de 10.03.2010, reveló que el enantiómero R de la N-carbamoílmethyl-4-fenil-2-pirrolidinona solamente difería del presente en que el grupo 5-metilo carece de actividad neurotrópica.

Resumen de la presente invención

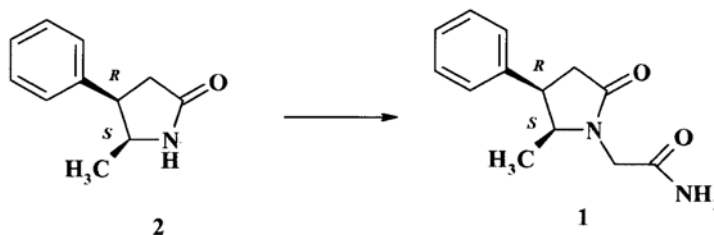
- 25 Según la presente invención, los estudios farmacológicos de la 2-(5-metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida racémica, que contiene dos centros quirales en las posiciones 4 y 5 del anillo de pirrolidona, revelaron de manera inesperada sus propiedades potenciadoras de la cognición, bastante prometedoras. No obstante, cuando hemos preparado aparte el enantiómero 4R,5S de 2-(5-metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida y lo hemos sometido a investigación nootrópica, sorprendente e inesperadamente ha resultado ser mucho más activo farmacológicamente que el compuesto racémico original.

- 35 Según la presente invención, describimos un método de preparación del enantiómero 4R,5S de 2-(5-metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida de fórmula 1, que posee propiedades potenciadoras de la cognición de gran valor farmacológico:



- 40 el cual es un nuevo compuesto químico con actividad nootrópica.

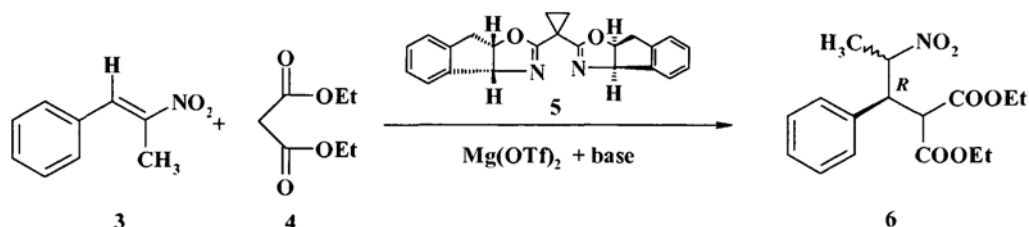
Según la presente invención, el esquema químico de preparación de la 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida (1) incluye la síntesis del enantiómero 4R,5S de la 5-metil-4-fenilpirrolidin-2-ona (2) y la inserción del grupo acetamida en la posición 1 del anillo de pirrolidona:



- 45 Los métodos de preparación de la 5-metil-4-fenilpirrolidin-2-ona racémica y su separación en mezcla enantiómera de isómeros eritro y treo están documentados en la literatura (Colonge J., Pouchol J.M., Bull. Soc. Chim., 1962, 598-603; Langlois M. y otros, Bull. Soc. Chim., 1971, 2976-2982; Lesniak S., Pasternak B., Tetrahedron Lett., 2005, 46, 3093-3095). Sin embargo no se ha encontrado ninguna confirmación escrita de la resolución de la 5-metil-4-fenil-pirrolidin-2-ona racémica en sus enantiómeros separados o de su síntesis directa a partir de sustancias químicas

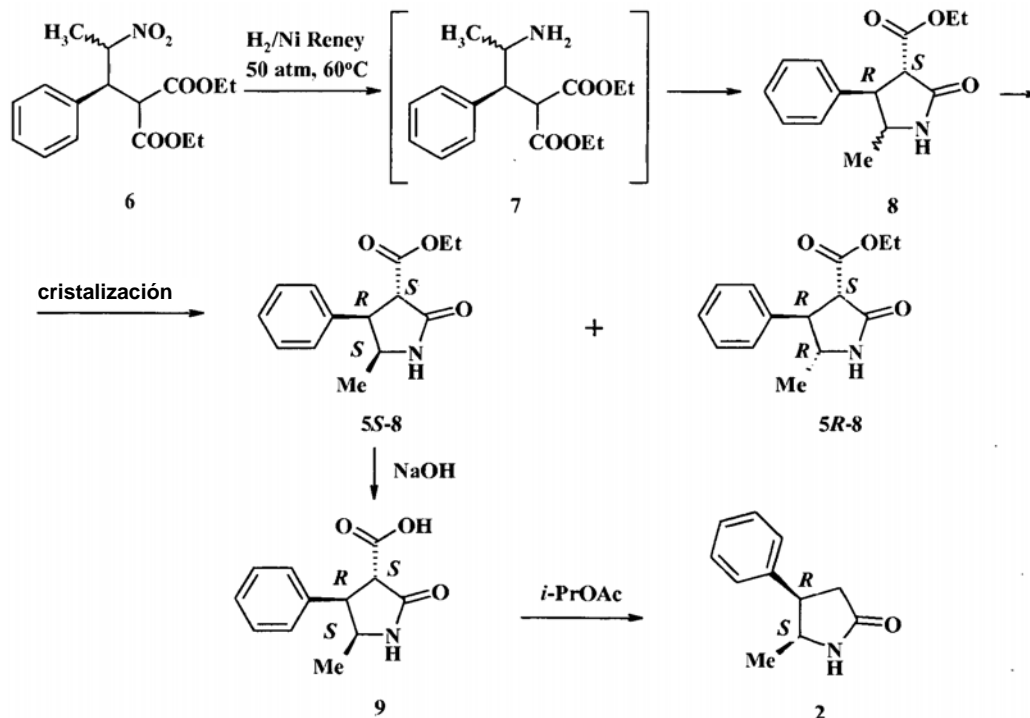
quirales o no quirales.

Según la presente invención, este problema se resolvió mediante la adición asimétrica de Michael de 2-nitroprop-1-enilbenceno (3) a malonato de dietilo (4) en presencia de un complejo catalítico formado por 2,2'-ciclopropiliden-bis-oxazolina quiral (5), triflato magnésico y base orgánica, obteniéndose la mezcla diastereoisómera del 2-[2(R,S)-nitro-1 R-fenilpropil]-malonato de dietilo (6):

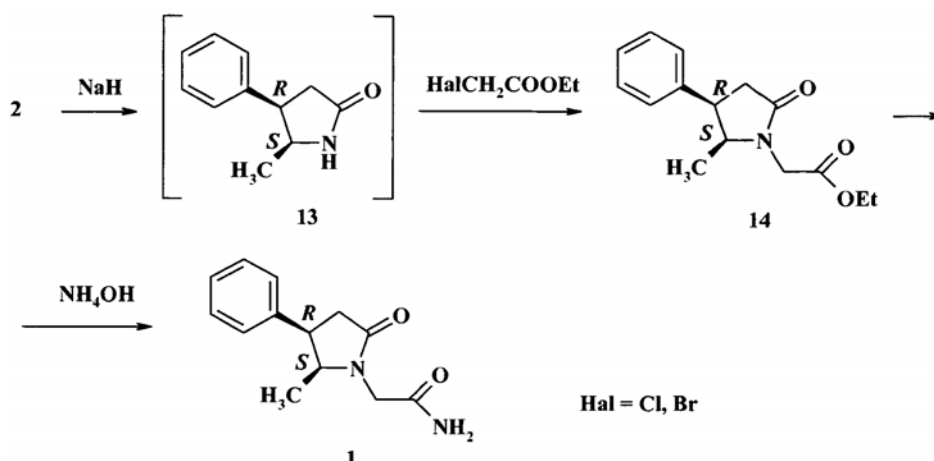


El intermedio 6 resultante se convirtió en 5S-metil-4R-fenilpirrolidin-2-ona (2) mediante la secuencia de las etapas siguientes (véase abajo):

- adición de 2-nitroprop-1-enilbenceno a malonato de dietilo, en presencia de un complejo catalítico formado por 2,2'-ciclopropiliden-bis-oxazolina quiral, triflato magnésico y base orgánica;
- conversión del 2-(2-nitro-1 R-fenilpropil)-malonato de dietilo en 5S-metil-4R-fenilpirrolidin-2-ona enantiómera por hidrogenación del 2-(2-nitro-1 R-fenilpropil)-malonato de dietilo en presencia de níquel Raney, resolución de la mezcla diastereoisómera del 5-metil-2-oxo-4(R)-fenilpirrolidin-3(S)-carboxilato de etilo en los enantiómeros 5S,4R- y 5R,4, descarboxilación del 5-metil-2-oxo-4(R)-fenilpirrolidin-3(S)-carboxilato de etilo;
- sustitución del hidrógeno del grupo amido de la 5S-metil-4R-fenilpirrolidin-2-ona por ion sodio en un disolvente orgánico apropiado;
- N-alquilación de la 5S-metil-4R-fenilpirrolidin-2-ona metalada con ésteres de ácido haloacético en un disolvente orgánico apropiado;
- amidación del 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo con amoniaco en un disolvente adecuado.



La conversión de la 5S-metil-4R-fenilpirrolidin-2-ona (2) en 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida (1) incluyó la sustitución del hidrógeno del grupo NH de 2 por sodio, la alquilación de la pirrolidin-2-ona metalada 13 con éster de ácido haloacético y el tratamiento del 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenilpyrrolidin-1-il)-acetato de etilo intermedio (14) con amoniaco en un disolvente adecuado.



Según la presente invención, la evaluación farmacológica comparativa de 2-(4R-fenil-2-oxopirrolidin-1-il)acetamida), 2-(5-metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida racémica y 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida mediante el ensayo de evitación pasiva estándar demostró la gran eficacia de la 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenilpirrolidin-1-il)-acetamida (1) ópticamente activa como potenciador de la memoria de aprendizaje.

Por lo tanto la 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenilpirrolidin-1-il)-acetamida, como agente altamente eficaz, se puede utilizar como medicamento con actividad nootrópica.

Descripción de las formas de ejecución

El alcance de la presente invención no debería estar limitado por los ejemplos prácticos, que solo tienen finalidad demostrativa. El experto en la materia puede poner en práctica la presente invención basándose en las revelaciones de la presente solicitud de patente.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no restringen la presente invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

En un matraz de reacción de 250 ml se introdujo a temperatura ambiente la solución de (3aR,3'aR,8aS,8'aS)-2,2'-ciclopropilidenebis-[3a,8a]-dihidro-8H-indeno-[1,2-d]-oxazol (420 mg, 1,18 mM) en cloroformo (estabilizado con hidrocarburo) (5 ml), triflato magnésico (378 mg, 1,18 mM) y agua (25  $\mu$ l), y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo atmósfera de argón. Se añadieron tamices moleculares (1,0 g) y 1,4-dioxano (30 ml) a la mezcla resultante y ésta se agitó durante 30 minutos más. La suspensión obtenida se diluyó con 45 ml de cloroformo que contenía malonato de dietilo (1,67 g, 10,2 mM), 2-nitroprop-1-enilbenceno (1,63 g, 10,0 mM) y morfolina (46  $\mu$ l). La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente. La conversión y la selectividad se determinaron por análisis HPLC quiral [Chiralpak IC, 4,6 x 250 mm, 1,0 ml/min, eluyente i-PrOH-hexano (1:9)] cada 24 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla reaccionante se diluyó con hexano (50 ml), se agitó durante 20 minutos y el sólido se separó por filtración. El filtrado se lavó con HCl acuoso al 5% (2x50 ml), salmuera (2x50 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El agente de secado se separó por filtración y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice con acetato de etilo/hexano (1 : 10) y se recogieron fracciones con R<sub>f</sub> 0,28. Rendimiento 87% (2,8 g). El sólido amarillo de bajo punto de fusión obtenido por HPLC quiral es la mezcla de los isómeros eritro y treo del 2-(2-nitro-1 R-fenilpropil)-malonato de dietilo en proporción 3:1. Pureza óptica: 93%.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm (J, Hz): 0,85 (2,25 H, t, J=7,0 eritro-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0,93 (0,75 H, t, J=7,0 treo-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,15-1,27 (3H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,29 (0,75 H, d, J=6,8, treo-CH<sub>3</sub>CNO<sub>2</sub>); 1,37 (2,25 H, d, J=6,8, eritro-CH<sub>3</sub>CNO<sub>2</sub>); 3,63- 3,93 (3H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COCHCO); 4,07-4,29 (3H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, PhCH<sub>2</sub>); 4,29-5,06 (0,25H, m, treo-CHNO<sub>2</sub>); 5,07-5,16 (0,75H, m, eritro-CHNO<sub>2</sub>); 6,99-7,28 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### Ejemplo 2

La sustitución de la morfolina por N-metilmorfolina en el ejemplo 1 produjo la formación de 2-(2-nitro-1 R-fenilpropil)-malonato de dietilo como mezcla 3:1 de los isómeros eritro y treo. Pureza óptica: 94%. Rendimiento 85%.

#### Ejemplo 3

La sustitución de la morfolina en el ejemplo 1 por la mezcla de morfolina (46  $\mu$ l) y tetrametilguanidina (46  $\mu$ l) produjo

la formación de 2-(2-nitro-1 R-fenilpropil)-malonato de dietilo como mezcla 3:1 de los isómeros eritro y treo. Pureza óptica: 95%. Rendimiento 87%.

#### Ejemplo 4

5 La suspensión agitada de 2-(2-nitro-1 R-fenilpropil)-malonato de dietilo (2,34 g, 7,22 mM) en etanol (50 ml) y 1 ml de Ni Raney suspendido en agua se hidrogenó a 50°C y 50 atm durante 18 horas. Una vez completada la reacción se enfrió la mezcla reaccionante, se separó el catalizador por filtración y se lavó con 30 ml de etanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía líquida de columna sobre gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (10:1 → 1:10) y se recogieron las fracciones con R<sub>f</sub> 0,28. Rendimiento 80% (1,43 g). El sólido obtenido es, según el espectro RMN H<sup>1</sup>, la mezcla de los isómeros eritro y treo del 5- metil-2-oxo-4(R)-fenilpirrolidin-3(S)-carboxilato de etilo en proporción 17:3. Rendimiento 80% (1,43 g).

15 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>), δ, ppm (J, Hz): 0,76 (2,55 H, d, J=6,3 eritro-5-CH<sub>3</sub>); 1,18-1,23 (3,45 H, m, treo-5-CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,73 (1 H, d, J=9,0, 3-H); 4,02-4,22 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 4-H, 5-H); 6,23 (1 H, br, s, NH); 7,09-7,33 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Recristalizando el producto obtenido a partir de etanol se aislaron 785 mg de 5S-metil-4R-fenil-2-pirrolidinon-3S-carboxilato de etilo. P.f. 141-143°C.

20 Análisis. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (247,30) C 68,00; H 6,93; N 5,66.

Encontrado: C 67,93; H 6,87; N 5,64.

25 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>), δ, ppm (J, Hz): 0,76 (3 H, d, J=6,3 eritro-5-CH<sub>3</sub>); 1,18-1,23 (3 H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,73 (1 H, d, J=9,0, 3-H); 4,02-4,22 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 4-H, 5-H); 6,23 (1 H, br, s, NH); 7,09-7,33 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### Ejemplo 5

30 Se añadió hidróxido potásico (672 mg, 12 mM) a la solución de 5S-metil-4R-fenil-2-pirrolidinon-3S-carboxilato de etilo (900 mg, 4,00 mM) en metanol (50 ml) y la mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla reaccionante se enfrió y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de agua, la solución acuosa se lavó con acetato de etilo (3x30 ml), se ajustó a pH 2 con HCl diluido y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se resuspendió en solución de EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), se agitó durante 1 hora, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en solución de acetato de isopropilo (40 ml) y ácido para-toluensulfónico (100 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 horas, se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía líquida de columna sobre gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (20:1) y se recogieron las fracciones con R<sub>f</sub> 0,40. El sólido amarillo obtenido es, según HPLC quiral, el isómero eritro de la 5S-metil-4R-fenilpirrolidin-2-ona. Rendimiento 65% (455 mg).

40 Análisis. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO (175,23) C 75,40; H 7,48; N 7,99.

Encontrado: C 75,63; H 7,55; N 8,07.

45 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>), δ, ppm (J, Hz): 0,75 (3,00 H, d, J=6,5 5-CH<sub>3</sub>); 2,55-2,69 (2H, m, 3-CH<sub>2</sub>); 3,64-3,72 (1 H, m, 4-H); 3,96-4,04 (1 H, m, 5-H); 6,78 (1 H, br, s, NH); 7,07-7,33 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

#### Ejemplo 6

50 La sustitución del hidróxido potásico por hidróxido sódico en el ejemplo 5 dio lugar a la formación de 5S-metil-4R-fenil-2-pirrolidinona. Rendimiento 62%.

#### Ejemplo 7

55 La solución de 5S-metil-4R-fenil-2-pirrolidinona (351 mg, 2,00 mM) en tolueno (30 ml) se añadió a la suspensión de hidruro sódico (56 mg, 2,35 mM) en tolueno (30 ml). La mezcla agitada se calentó a 80/90°C durante 30 minutos y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se agregó bromoacetato de etilo (368 mg, 2,20 mM) a la mezcla reaccionante, la cual se agitó a 110/120°C durante 6 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (30 ml). La solución resultante se lavó con HCl acuoso al 5% (2x50 ml), salmuera (2x50 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El agente de secado se eliminó por filtración y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía líquida de columna sobre gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1). Se recogieron las fracciones con R<sub>f</sub> 0,48 y se evaporaron a presión reducida, dando 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenilpirrolidin-1-il)-acetato de etilo (381 mg, 73%) en forma de aceite incoloro.

65 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>), δ, ppm (J, Hz): 0,72 (3,00 H, d, J=6,6 5-CH<sub>3</sub>); 1,23 (3H, t, J=7,0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,60-2,91 (2H, d, J=8,5, 3-CH<sub>2</sub>); 3,65-3,74 (1 H, m, 4-H); 3,66 (2H, d, J=17,7, NCH<sub>2</sub>COO); 4,01-4,10 (1 H, m, 5-H); 4,10-4,20 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,38 (1 H, d, J=17,7, NCH<sub>2</sub>COO); 7,09-7,31 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

## Ejemplo 8

5 La sustitución del hidruro sódico por etilato sódico en el ejemplo 7 dio lugar a la formación de 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo con un rendimiento del 68%.

## Ejemplo 9

10 La sustitución del bromoacetato de etilo por cloroacetato de etilo en el ejemplo 7 dio lugar a la formación de 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo con un rendimiento del 70%.

## Ejemplo 10

15 La sustitución del tolueno por hexano en el ejemplo 7 dio lugar a la formación de 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo con un rendimiento del 71%.

## Ejemplo 11

20 La sustitución del tolueno por benceno en el ejemplo 7 dio lugar a la formación de 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo con un rendimiento del 70%.

## Ejemplo 12

25 La sustitución del tolueno por 1,4-dioxano en el ejemplo 7 dio lugar a la formación de 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo con un rendimiento del 72%.

## Ejemplo 13

30 La sustitución del tolueno por diclorometano en el ejemplo 7 dio lugar a la formación de 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo con un rendimiento del 67%.

## Ejemplo 14

35 La solución de 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo (350 mg, 1,34 mM) en metanol (30 ml) se saturó con gas amoníaco durante 5 horas. La mezcla reaccionante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (20:1). Se recogieron las fracciones con R<sub>f</sub> 0,32 y se evaporaron a presión reducida, dando 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida (249 mg, 80%) en forma de un sólido blanco recristalizado a partir de agua. P.f. 169-171°C.

40 Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (232,28) C 67,22; H 6,94; N 12,06.

Encontrado: C 67,31; H 6,99; N 12,10.

45 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>), δ: 0,77 (3,00 H, d, J=6,6 5-CH<sub>3</sub>); 2,62-2,81 (2H, m, 3-CH<sub>2</sub>); 3,66-3,75 (1 H, m, 4-H); 3,75 (1 H, d, J=16, NCH<sub>2</sub>COO); 3,98-4,08 (1 H, m, 5-H); 4,04 (1 H, d, J=16, NCH<sub>2</sub>COO); 5,48 y 6,29 (2H, br,s, br,s, NH<sub>2</sub>); 7,07-7,32 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

## Ejemplo 15

50 La sustitución del gas amoníaco por amoníaco acuoso al 25% en el ejemplo 13 dio lugar a la formación de 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida con un rendimiento del 78%.

## Ejemplo 16

55 La sustitución del metanol por etanol en el ejemplo 13 dio lugar a la formación de 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida con un rendimiento del 81%.

## Ejemplo 17

60 La sustitución del metanol por n-propanol en el ejemplo 13 dio lugar a la formación de 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida con un rendimiento del 77%.

## Ejemplo 18

65 Se preparó 2-(5-metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida racémica por N-metil-carbamilación de 5-metil-4-fenil-pirrolidin-2-ona.

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 0,77 (1,50 H, d,  $J=6,6$  eritro-5- $CH_3$ ); 1,23 (1,50 H, d,  $J=6,3$  treo-5- $CH_3$ ); 2,53-2,86 (2H, m, 3- $CH_2$ ); 3,66-3,75 (1 H, m, 4-H); 3,75 (0,5H, d,  $J=16$ , eritro- $NCH_2COO$ ); 3,86 (0,5H, d,  $J=16$ , treo- $NCH_2COO$ ); 3,95 (0,5H, d,  $J=16$ , treo- $NCH_2COO$ ); 3,98-4,08 (1 H, m, 5-H); 4,04 (0,5H, d,  $J=16$ , eritro- $NCH_2COO$ ); 5,48 y 6,29 (2H, br,s,  $NH_2$ ); 7,07-7,32 (5H, m,  $C_6H_5$ ).

#### Ensayos biológicos

##### Aprendizaje y memoria

El ensayo de evitación pasiva se realizó en un aparato de caja de vaivén (Ugo Basile, Italia) con dos compartimentos comunicados de igual tamaño (20x10x16 cm) y un suelo de rejilla de acero inoxidable (0,7 cm de separación entre barras). El compartimento de la derecha (compartimento de choque) se pintó de color negro para tener una cámara oscura. El compartimento de la izquierda se pintó de color blanco y se iluminó con una bombilla (100 W) instalada en la parte superior de la tapa de plexiglás. Estos compartimentos estaban separados por una puerta de guillotina (de 5x4 cm). El primer día (prueba de aprendizaje) se introdujeron ratones en el compartimento iluminado y 60 s más tarde se abrió la puerta entre los dos compartimentos. Cuando los ratones entraron en el compartimento oscuro con todas sus cuatro patas, la puerta se cerró automáticamente y a través del suelo de rejilla se aplicó una descarga eléctrica inevitable a las patas (0,1 mA; 3 s). Se midió automáticamente la latencia de pasar al compartimento oscuro (latencia de aprendizaje). La prueba de retención se realizó 24 horas más tarde (2º día). Los ratones se introdujeron en el compartimento iluminado (seguro), con acceso al oscuro (en 10 s) durante un periodo de 300 s (tiempo límite). Se midió automáticamente la latencia de pasar al compartimento oscuro con todas las cuatro patas (latencia de retención).

Efectos de la 2-(4R-fenil-2-oxopirrolidin-1-il)-acetamida, 2-(5- metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida racémica y 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida sobre la retención de la respuesta de evitación pasiva (memoria) en ratones macho ICR.

Los datos presentados en la tabla 1 demuestran los efectos de la 2-(4R-fenil-2-oxopirrolidin-1-il)-acetamida, 2-(5-metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida racémica y 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida sobre la memoria de los ratones en la tarea de evitación pasiva.

Tabla 1

Efectos de los compuestos administrados sobre la memoria de los ratones en la tarea de evitación pasiva	
Compuestos	Tiempo de latencia, s
Control (solución salina)	62,7 $\pm$ 6,2
2-(4R-fenil-2-oxopirrolidin-1-il)-acetamida	94,9 $\pm$ 27,6
2-(5- metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida racémica	74,2 $\pm$ 19,9
2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida	170,6 $\pm$ 41,9 <sup>*#§</sup>

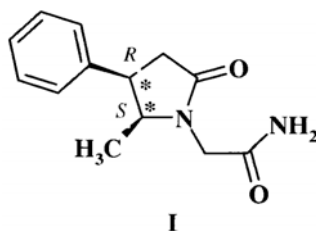
Los compuestos se administraron por vía intraperitoneal a una dosis de 46  $\mu$ mol/kg, 60 minutos antes de la prueba de aprendizaje (día 1). El grupo de control con solución salina se ensayó simultáneamente con los grupos tratados con un fármaco. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el test t de Student. Los datos representan valores medios  $\pm$  E.E.M.

\* $p < 0,05$ , # $p < 0,05$ , § $p < 0,05$  frente al grupo de control tratado con solución salina, al grupo tratado con 2-(4R-fenil-2-oxopirrolidin-1-il)-acetamida y al grupo tratado con la 2-(5- metil-2-oxo-4-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida racémica, respectivamente;  $n \geq 10$ .

Tal como figura en la tabla 1, el tratamiento con 2-(5S-metil-2-oxo-4R-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida a una dosis de 46  $\mu$ mol/kg indujo un efecto estadísticamente significativo en la memoria.

## REIVINDICACIONES

1. 2-(5*S*-metil-2-oxo-4*R*-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida (I)



- 5
2. 2-(5*S*-metil-2-oxo-4*R*-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida para usar como medicamento.
3. 2-(5*S*-metil-2-oxo-4*R*-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida para usar como medicamento nootrópico.
- 10 4. 2-(5*S*-metil-2-oxo-4*R*-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida para usar como potenciador de cognición.
5. 2-(5*S*-metil-2-oxo-4*R*-fenil-pirrolidin-1-il)-acetamida para tratar el déficit cognitivo.
- 15 6. Proceso para preparar un compuesto (I) según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:
- a) adición de 2-nitroprop-1-enilbenceno a malonato de dietilo, en presencia de un complejo catalítico formado por 2,2'-ciclopropiliden-bis-oxazolona quiral, triflato magnésico y base orgánica;
- b) conversión del 2-(2-nitro-1 *R*-fenilpropil)-malonato de dietilo en 5*S*-metil-4*R*-fenilpirrolidin-2-ona enantiómera por hidrogenación del 2-(2-nitro-1 *R*-fenilpropil)-malonato de dietilo en presencia de níquel Raney, resolución de la mezcla diastereoisómera del 5-metil-2-oxo-4(*R*)-fenilpirrolidin-3(*S*)-carboxilato de etilo en los enantiómeros 5*S*,4*R*- y 5*R*,4, descarboxilación del 5-metil-2-oxo-4(*R*)-fenilpirrolidin-3(*S*)-carboxilato de etilo disuelto en acetato de isopropilo, en presencia de ácido para-toluensulfónico;
- 20 c) sustitución del hidrógeno del grupo amido de la 5*S*-metil-4*R*-fenilpirrolidin-2-ona por ion sodio en un disolvente orgánico apropiado;
- d) N-alquilación de la 5*S*-metil-4*R*-fenilpirrolidin-2-ona metalada con ésteres de ácido haloacético en un disolvente orgánico apropiado;
- 25 e) amidación del 2-(5*S*-metil-2-oxo-4*R*-fenil-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo con amoniaco en un disolvente adecuado.
- 30 7. Proceso según la reivindicación 6, en cuya etapa a) la 2,2'-ciclopropiliden-bis(oxazolona) quiral es el (3*aR*,3'*aR*,8*aS*,8'*aS*)-2,2'-ciclopropilidenebis-[3*a*,8*a*]-dihidro-8H-indeno-[1,2-*d*]-oxazol.
8. Proceso según la reivindicación 6, en cuya etapa a) la base orgánica se escoge del grupo constituido por morfolina, N-metilmorfolina y sus mezclas.
- 35 9. Proceso según la reivindicación 6, en cuya etapa c) se introduce ion sodio en el grupo amido de la 5*S*-metil-4*R*-fenilpirrolidin-2-ona mediante hidruro sódico.
10. Proceso según la reivindicación 6, en cuya etapa d) el éster de ácido haloacético es bromoacetato de etilo.
- 40 11. Proceso según la reivindicación 6, en cuya etapa e) la amidación del 2-(5*S*-metil-2-oxo-4*R*-fenil-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo se efectúa en amoniaco acuoso o sus mezcla con un disolvente orgánico adecuado.
- 45 12. Proceso según la reivindicación 6, en cuya etapa e) la amidación del 2-(5*S*-metil-2-oxo-4*R*-fenil-pirrolidin-1-il)-acetato de etilo se efectúa en un disolvente orgánico adecuado, saturándolo con gas amoniaco.