

RADIACIONES: C-130413
Fuente (Watt): 600-22-Gw 1513973
Transmite : 002 FRENTE B : REGISTRO 414 FRENTE C
Impulsos por hora: 2000 2000000 DE 2000000 IMPULSOS

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRÜNENTHAL GmbH sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio **Alemania****Departamento o Estado**

Dirección Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen, Alemania

Ciudad

Aachen

Teléfono 59 82 4024002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad **Santafé de Bogotá, D.C.** **Teléfono 57 1 3264270**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) (1) Dr. Michael Przewosny; (2) Prof. Dr. Hans-Dietrich Stachel y (3) Dr. Herman Poschenrieder

Identificación

Dirección (1) Suermondtplatz 3, D-52062 Aachen; (2) y (3) Universität München, Institut für Pharmazie/Zentrum für Pharmaforschung, Butenandstrasse 5-13, D-81377 München; Alemania

Ciudad **Aachen y München**

Teléfono 59 82 4024002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "DERIVADOS DE 1,5-DIHIPIRROL-2-ONA SUSTITUIDA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS Y EL USO DE ESTOS COMPUESTOS PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ **TIPO DE PRIORIDAD** ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País DE (32) Fecha 06-08-99 (31) No. Solicitud 19936719.1

Para Publicar a los- ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/40 // 31/16 // 31/12 // 31/075 // 31/10 // 31/13

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de esos compuestos para la preparación de medicamentos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 45,164
FECHA : JULIO 19 DE 2000

SUPERINTENDENCIA / EJERCICIO
Radicaliza: 00038413
Fecha (A.D.): 2000-07-19 15:39:00
Tramite: 000 PATENTES L. REGISTRO / 411 PRESENTA
Dependencia: 2003 DIVISION DE NUEVOS DECRETOS
Folios: 67

***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2879731	6,337,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SDM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.**

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.**
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.**

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá los doctores JOSE LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria y que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el número 18.684. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

Atentamente,



JOSE ANTONIO LLORED A

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de esos compuestos para la preparación de medicamentos.

La presente invención se refiere a derivados de 1,5-
dihidropirrol-2-ona sustituida, procedimiento para su
preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y el
uso de los compuestos para la preparación de medicamentos.

El tratamiento de estados algésicos crónicos y no crónicos
tienen gran importancia en medicina. Existe una demanda
universal de terapias eficaces para combatir el dolor. La
urgente necesidad de un tratamiento específico de estados
algésicos crónicos y no crónicos, adecuado y cada paciente,
bajo lo cual se entiende un tratamiento exitoso del dolor
satisfactorio para el paciente, está documentado en la gran
cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente
en el campo de la analgesia aplicada o la investigación básica
de la nocicepción.

Los opioides clásicos como por ejemplo la morfina tienen
buena eficacia en la terapia de dolores intensos hasta muy
intensos. Sin embargo su utilización está limitada por los
efectos secundarios conocidos tales como depresión
respiratoria, vómitos, sedación, constipación, adicción,
dependencia y desarrollo de tolerancia. Por lo tanto solamente
pueden administrarse bajo precauciones determinadas, como por
ejemplo una posología especial durante un tiempo prolongado o
en altas dosificaciones (Goodman, Gilman, The Pharmacological
Basis of Therapeutics, Pergamon Press, Nueva York 1990).
Además tienen menor eficacia en algunos estados algésicos,

particularmente en el caso de dolores neuropáticos e incidentales.

Los opioides desarrollan su efecto analgésico por ligadura a receptores en las membranas que pertenecen a la familia de los así denominados receptores acoplados a proteínas G. Además existen otros receptores y canales iónicos que participan esencialmente en el sistema de la generación y de la transmisión del dolor, como por ejemplo el canal iónico N-Metil-D-Aspartato (NMDA), a través del cual se desarrolla una parte esencial de la comunicación de sinapsis y que es controlado por el intercambio iónico de calcio entre una célula neuronal y su entorno.

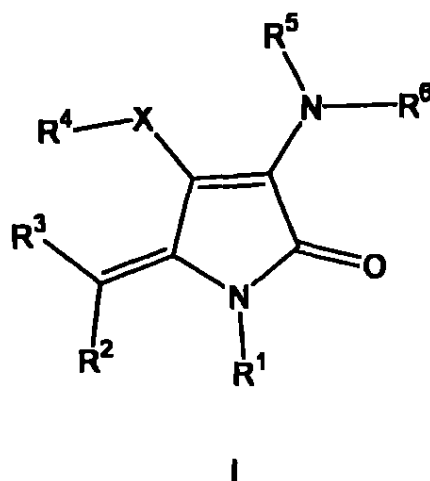
Los conocimientos sobre la importancia fisiológica de las sustancias selectivas de canal iónico se han obtenido por el desarrollo de la técnica "patch-clamp", mediante la cual puede demostrarse el efecto de antagonistas de NMDA sobre la administración de calcio en el interior de la célula.

Una finalidad subyacente de la presente invención consiste en proponer nuevos compuestos adecuados para la terapia del dolor o para la ansiólisis. Además esos compuestos deberían tener una mínima cantidad de los efectos secundarios de los analgésicos opioides, como por ejemplo náuseas, vómitos, dependencia, depresión respiratoria, constipación. Otra finalidad consiste en hallar nuevas sustancias activas para el tratamiento de reacciones inflamatorias y/o alérgicas,

depresiones, abuso de fármacos y/o alcohol, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, afecciones cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, enfermedades psíquicas, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, psicosis determinadas por el mayor nivel de aminoácidos, apoplejías, edemas cerebrales, hipoxia, anoxia, demencia sidósica, encefalomielitis, síndrome de Tourette, Tinnitus aurium o asfixia perinatal.

Se ha hallado ahora que derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos de la fórmula general I, en calidad de antagonistas de NMDA atacan selectivamente en el punto de ligadura de glicina y son adecuados para el tratamiento de reacciones inflamatorias y/o alérgicas, depresiones, abuso de fármacos y/o alcohol, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, afecciones cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, afecciones psíquicas, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, psicosis determinadas por mayor nivel de aminoácidos, apoplejías, edemas cerebrales, hipoxia, anoxia, demencia sidósica, encefalomielitis, síndrome de Tourette, Tinnitus aurium, o asfixia perinatal y que además tienen un notable efecto analgésico y/o ansiolítico.

Por lo tanto el objeto de la presente invención son derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos de la fórmula general I



en la cual

X representa O, S o NR⁷,

R¹ representa H, OR¹¹, SR¹¹, COR⁸, CSR⁸, NR⁹R¹⁰, COOR⁸, CONR⁹R¹⁰, CSNR⁹R¹⁰, COCOR⁸, un radical alquilo C₁₋₁₀, preferiblemente C₁₋₆-alquilo, un radical arilo, heteroarilo o arilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente C₁₋₃-alquilenos,

R², R³, son iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF₃, OR¹¹, SR¹¹, NR⁹R¹⁰, un radical alquilo C₁₋₁₀, preferiblemente alquilo-C₁₋₆, un radical arilo o heteroarilo, o arilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente C₁₋₃-alquilenos,

R^4 representa H, OH, OR^{11} , SR^{11} , COR^8 , $COOR^8$, $COCOR^8$, $CONR^9R^{10}$, $CSNR^9R^{10}$, un radical C_{1-10} -alquilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo, un radical arilo, heteroarilo o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente C_{1-3} -alquilenos,

R^5, R^6 , pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, O, OH, OR^{11} , SR^{11} , COR^8 , CSR^8 , $COOR^8$, $COCOR^8$, $CONR^9R^{10}$, $CSNR^9R^{10}$, un radical C_{1-10} -alquilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo, un radical arilo o heteroarilo o arilo ligado a través un radical C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente C_{1-3} -alquilenos, o R^5 y R^6 en conjunto representan el radical=O,

R^7 representa H, OR^{11} , SR^{11} , COR^8 , $COOR^8$, $COCOR^8$, $CONR^9R^{10}$, $CSNR^9R^{10}$, un radical C_{1-10} -alquilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo, un radical arilo o heteroarilo o arilo ligado a través un radical C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente C_{1-3} -alquilenos,

R^8 representa H, OR^{11} , SR^{11} , NR^9R^{10} , un radical C_{1-10} -alquilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo, un radical arilo, o heteroarilo o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente C_{1-3} -alquilenos,

R^9 representa un radical C_{1-10} -alquilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo o heteroarilo, o arilo ligado a

través de un radical C₁₋₆-alquileo, preferiblemente C₁₋₃-alquileo,

R¹⁰ representa un radical C₁₋₁₀-alquilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo, un radical arilo, o heteroarilo o arilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileo, preferiblemente C₁₋₃-alquileo,

R¹¹ representa un radical C₁₋₁₀-alquilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo, o un radical arilo, o heteroarilo, o arilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileo, preferiblemente C₁₋₃-alquileo,

en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros, o una base correspondiente o una sal correspondiente con un ácido fisiológicamente tolerable, exceptuando los racematos de

ácido 1-metil-3-acetamino-5-etoximetilentetrámico,

ácido 3-acetamino-5-etoximetilentetrámico,

ácido α -acetilamino- γ -benciltiometilentetrámico

acetamida de N-[2,5-dihidro-2-oxo-4[(fenilmetil)tio]-5-[[[(fenilmetil)tio]metilen]-1H-pirrol-3-ilo],

acetamida de N-[2,5-dihidro-2-oxo-1-(fenilmetil)-4-[(fenilmetil) tío]5[[(fenilmetil) tío], metilen]-1H-pirrol-3-ilo],

benzamida de N-[2,5-dihidro-2-oxo-1-(fenilmetil)-4-[(fenilmetil) tío]-5[[(fenilmetil) tío] metilen]-1H-pirrol-3-ilo],

acetamida de N-[2,5-dihidro-1-metil-2-oxo-4-[(fenilmetil) tío]-5-[[(fenilmetil) tío] metilen]-1H-pirrol-3-ilo],

propanamida de N-[2,5-dihidro-1-metil-2-oxo-4-[(fenilmetil) tío]-5-[[(fenilmetil) tío] metilen]-1H-pirrol-3-ilo],

así como los isómeros geométricos de

acetamida de N-[2,5-dihidro-1-metil-2-oxo-4-[(fenilmetil) tío]-5-[[(fenilmetil) tío] metilen]-1H-pirrol-3-ilo, (E)-,

acetamida de N-[2,5-dihidro-1-metil-2-oxo-4-[(fenilmetil) tío]-5-[[(fenilmetil) tío] metilen]-1H-pirrol-3-ilo-, (Z)-,

propanamida de N-[2,5-dihidro-1-metil-2-oxo-4[(fenilmetil) tío]-5-[[(fenilmetil) tío] metilen]-1H-pirrol-3-ilo]-, (E)-,

y propanamida de N-[2,5-dihidro-1-metil-2-oxo-4-[(fenilmetil) tío]-5-[[(fenilmetil) tío] metilen]-1H-pirrol-3-ilo]-, (Z)-.

Bajo la denominación de radicales alquilo se entienden hidrocarburos ramificados o no ramificados o cíclicos no sustituidos o al menos monosustituidos, preferiblemente con F, Cl, Br, CN, NO₂, CHO, SO₂C₁₋₆-alquilo, SO₂CF₃, OR⁸, NR⁹R¹⁰, COR⁸, COOR⁸, COCOR⁸, CONR⁹R¹⁰ y/o CSNR⁹R¹⁰, teniendo los radicales R⁸ a R¹⁰ los significados indicados más arriba para la fórmula general I. Si los radicales alquilo contienen más de un sustituyente, éstos pueden ser iguales o distintos entre sí. Preferiblemente los radicales alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, butilo terciario, neopentilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Bajo la denominación de radical arilo se entienden también radicales fenilo no sustituidos o al menos monosustituidos con OH, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, CHO, SO₂C₁₋₆-alquilo, SO₂CF₃, NR⁹R¹⁰, COR⁸, COOR⁸, COCOR⁸, CONR⁹R¹⁰, CSNR⁹R¹⁰, un radical C₁₋₆-alquilo, o un radical C₁₋₆-alcoxi, o un radical C₂₋₆-alquilenos, un radical heterocíclico y/l un radical fenilo, teniendo R⁸ hasta R¹⁰ los significados dados más arriba para la fórmula general I. Si los radicales arilo contienen más de un sustituyente, éstos pueden ser iguales o distintos entre sí. La definición también puede comprender naftilo y los radicales fenilo también pueden estar condensados con otros ciclos.

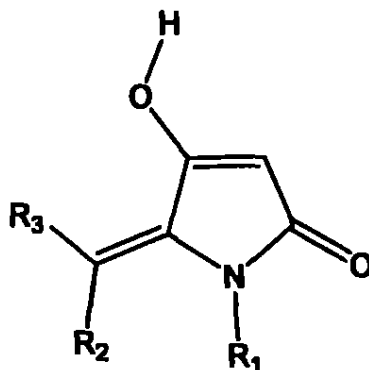
Bajo la denominación de heteroarilo también se entienden compuestos heterocíclicos de 5 ó 6 elementos, no saturados, eventualmente provistos de un radical arilo condensado, que contienen al menos un heteroátomo, preferiblemente nitrógeno y/o oxígeno y/o azufre. Preferiblemente el radical heteroarilo es furano, tiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, ftalacina o quinazolina.

Se prefieren particularmente los siguientes derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos:

5-benciliden-4-metoxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona,
4-bencilamino-5-benciliden-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona,
5-benciliden-4-hidroxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona,
5-benciliden-3-nitroso-4-fenilamino-1,5-dihidropirrol-2-ona,
5-benciliden-4-metilamino-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona,
4-amino-5-benciliden-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona,
5-benciliden-4-hidroxi-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona,
5-benciliden-3-nitro-4-fenilamino-1,5-dihidropirrol-2-ona,
4-bencilamino-5-benciliden-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona,
5-benciliden-4-metilamino-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona, y
4-amino-5-benciliden-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona.

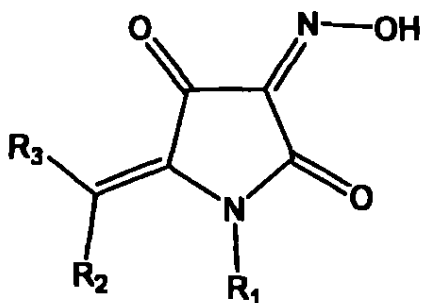
Otro objeto de la presente invención son procedimientos de preparación de derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida

de la fórmula general I, en los cuales ácidos tetrámicos de la fórmula general II



II

en la cual R1 a R3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar en solución a baja temperatura, preferiblemente en solución ácida enfriada con hielo, y con particular preferencia en solución ácida en ácido acético glacial, enfriada con hielo, con una solución acuosa de nitrito alcalino, preferiblemente nitrito de sodio, para dar compuestos de la fórmula general III

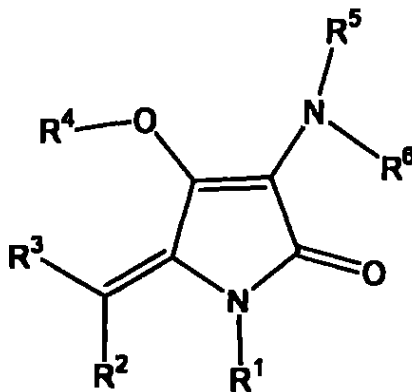


III

en la cual R^1 a R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, y éstos se purifican y aíslan, preferiblemente por recristalización, preferiblemente en etanol. Los compuestos de la fórmula general III generalmente existen en mezcla con los correspondientes nitroso-tautómeros.

La síntesis de las materias primas, los ácidos tetrámicos de la fórmula general II puede llevarse a cabo según H. Poschenrieder et al (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, págs. 389-394) y Stachel et al (I. Heterocycl. Chem. 1980, Vol 17, págs. 1 195-1199 y Liebigs Ann. Chem. 1985, págs 1692-1696), y las citas bibliográficas allí citadas, que se incorporan en la presente a título de referencia.

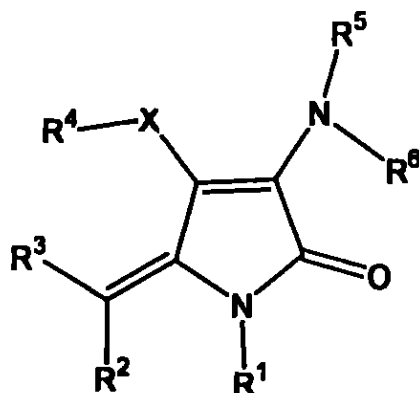
Los compuestos de la fórmula general III, en los cuales R^1 a R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula general IV



IV

en que R^1 a R^4 tienen el significado según la fórmula general I y R^5 y R^6 en conjunto representan=O, por alquilación con alquilantes conocidos, preferiblemente con diazoalcanos, sulfatos de dialquilo o haluro de alquilo, en solución, con particular preferencia con diazoalcanos en solución etérea o por la reacción con cloruros de ácidos, bromuros de ácido, ésteres de ácidos clorocarboxílicos, ésteres de ácidos fluorocarboxílicos, isocianatos o isotiocianatos en solventes no polares, preferiblemente en éteres cíclicos o de cadena abierta, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados y/o en solventes polares apróticos, preferiblemente dimetilformamida y/o N-metilpirrolidona, y/o en solventes polares, próticos, preferiblemente sulfóxido de dimetilo, y purificándose o aislándose estos compuestos por métodos convencionales.

Los compuestos de la fórmula general IV en que R^1 y R^4 tienen el significado según la fórmula general I y R^5 y R^6 en conjunto representan=O, pueden ser convertidos en otros derivados haciéndolos reaccionar con nucleófilos, preferiblemente aminas primarias o secundarias, alcoholes alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos o los correspondientes tiolatos, fenolatos o tiofenolatos en solventes polares, preferiblemente metanol, etanol y/o isopropanol para dar compuestos de la fórmula general V



V

en que R^1 hasta R^4 y X tienen el significado indicado para la fórmula general I y R^5 y R^6 en conjunto representan el radical O, y que son purificados y aislados por recristalización, preferiblemente en metanol, etanol y/o isopropanol.

Los compuestos de la fórmula general V en que R^1 hasta R^4 y X tienen los significados indicados para la fórmula general I y R^5 y R^6 en conjunto representan el radical=O, pueden ser reducidos a compuestos de la fórmula general I en que R^5 y R^6 representan sendos átomos de hidrógeno y R^1 hasta R^4 y X tienen el significado indicado para la fórmula general I, por reacción con un reductor, preferiblemente con Zn/ácido acético, hidruro de litioaluminio, BH_3 , $Na[BH_3CN]/TiCl_3$, alcóxido de sodio o por hidrogenación con hidrógeno en presencia de catalizadores de metal de transición.

Otra formación de derivados de compuestos de la fórmula general I, en que R^5 y R^6 representan sendos átomos de hidrógeno y R^1 hasta R^4 y X tienen el significado indicado para la fórmula general I, para dar compuestos de la fórmula

general I, en que R^5 , R^6 son iguales o distintos entre sí y representan O, OH, OR^{11} , SR^{11} , COR^8 , CSR^8 , $COOR^8$, $COCOR^8$, $CONR^9R^{10}$, $CSNR^9R^{10}$, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquilenos y R^1 hasta R^4 y X tienen los significados indicados para la fórmula general I, pueden obtenerse por diversos métodos convencionales.

Los compuestos de la fórmula general V, en que R^5 y R^6 en conjunto representan el radical=O, también pueden obtenerse por oxidación de los compuestos de la fórmula general III, preferiblemente con $KMnO_4$ y ácido peroxitrifluoroacético, siendo después purificados y aislados por métodos convencionales.

Los compuestos de la presente invención de la fórmula general I pueden salificarse con ácidos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico, en forma convencional, para dar sales fisiológicamente tolerables. Preferiblemente la salificación se lleva a cabo en un solvente, como por ejemplo éter dietílico, éter diisopropílico, acetato de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Para la preparación de los correspondientes clorhidratos es adecuado también trimetilclorosilano en solución acuosa.

Los derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos de la presente invención de la fórmula general I son toxicológicamente inocuos y por lo tanto son agentes activos farmacéuticos adecuados.

Otro objeto de la presente invención son por lo tanto medicamentos que como sustancia activa contienen al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente así como eventualmente otras sustancias activas y/o excipientes. El medicamento puede contener una mezcla de al menos dos enantiómeros y/o las bases correspondientes y/o las sales fisiológicamente tolerables correspondientes, de un compuesto de presente invención de la fórmula general I, presentándose los enantiómeros en mezclas no equimolares.

Preferiblemente los medicamentos se utilizan para combatir dolores o para el tratamiento de reacciones inflamatorias y/o alérgicas, depresiones, abuso de fármacos y/o alcohol, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, afecciones cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, afecciones psíquicas, enfermedades neurodegenerativas, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, psicosis determinadas por aumento del nivel de aminoácidos, apoplejías, edemas cerebrales, estados

de subalimentación del sistema nervioso central, hipoxia, anoxia, demencia diabética, encefalomiелitis, síndrome de Tourette, asfixia perinatal, tinnitus aurium o ansiolisis.

Otro objeto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I y/o una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para combatir dolores y/o para el tratamiento de reacciones inflamatorias y/o alérgicas, depresiones, abuso de fármacos y/o alcohol, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, afecciones cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, afecciones psíquicas, enfermedades neurodegenerativas, epilepsia, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, psicosis determinadas por aumento del nivel de aminoácidos, apoplejías, edemas cerebrales, estados de subalimentación del sistema nervioso central, hipoxia, anoxia, demencia diabética, encefalomiелitis, síndrome de Tourette, asfixia perinatal, Tinnitus aurium o ansiolisis.

Para la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas pueden utilizarse además de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I, excipientes como vehículos, cargas, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La elección de los excipientes

así como las cantidades de los mismos a utilizar depende de la vía de administración del medicamento o sea oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local, por ejemplo infecciones sobre la piel, la mucosa y en los ojos. Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, gotas, jugos y jarabes así como preparaciones multiparticuladas, por ejemplo pellas o gránulos, que eventualmente pueden estar cargados en cápsulas o comprimidos en forma de tabletas. Para la aplicación parenteral, tópica e inhalativa, son adecuadas soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles, sprays. Los compuestos de la presente invención de la fórmula general I en forma de depósito, disueltos o en un parche, eventualmente con agregado de sustancias que favorecen la penetración en la piel, son formulaciones de aplicación percutánea adecuada. Las formas de aplicación oral o percutánea también pueden contener los compuestos de la presente invención de la fórmula general I en una formulación de liberación retardada.

La cantidad de sustancia activa a administrar a los pacientes varía en función del peso del paciente, tipo de aplicación, indicación y severidad de la enfermedad. Generalmente, se aplican 2 a 500 mg/kg de peso del paciente de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I.

Ensayos farmacológicos.

a) Investigaciones de ligaduras de receptores

Las investigaciones para determinar la afinidad de los derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según la presente invención de la fórmula general I al punto de ligadura de glicina del canal receptor NMDA fue llevada a cabo en homogenatos de membrana cerebral (Homogenato de área de corteza e hipocampo del cerebro de ratas macho, cepa Wistar, Charles River, suministrados por la empresa WIGA GmbH, Sulzbach, Alemania) conforme a Baron B.M. y colaboradores J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 274, págs. 62-68 (1996).

A tal efecto se disecaron corteza e hipocampo de cerebros de ratas recién extraídos, se homogenizaron en tampón de TRIS-acetato, 5 mmol/l, 0,32 mol/l de sacarosa pH 7,4 (10 ml/g de peso fresco) con un homogenizador de Potter (empresa Braun, Melsungen, Alemania, 10 carreras de pistón con 500 revoluciones por minuto) enfriando con hielo y luego se centrifugó durante 10 minutos a 1.000 g y 4°C. Se recolectó el primer sobrenadante y el sedimento se homogeneizó nuevamente enfriando con hielo con 5 mmol/l de tampón de TRIS-acetato, 0,32 mol/l sacarosa pH 7,4 (5 ml/g de peso original fresco de corteza e hipocampo de cerebro de rata) utilizando el homogenizador de Potter (10 carreras de pistón con 500 revoluciones por minuto) y se centrifugó durante 10 minutos a 1.000 g y 4°C. El sobrenadante resultante fue reunido con el

sobrenadante de la primera centrifugación y se centrifugó a 17.000 g durante 20 minutos a 4°C. Se desechó el sobrenadante después de esta centrifugación y el sedimento de membrana se suspendió en 5 mmol/l de tampón TRIS-acetato pH 8,0 (20 ml/g de peso fresco original) y se homogeneizó con 10 carreras de pistón a 500 revoluciones por minuto.

A continuación el homogenato de membrana se incubó durante 1 hora a 4°C y se centrifugó durante 30 minutos a 50.000 g y 4°C. Se desechó el sobrenadante y el tubo de centrifuga con el sedimento de membrana fue obturado con película "Parafilm" y congelado durante 24 horas a -20°C. Al día siguiente se descongeló el sedimento de membrana, se suspendió en 5 mmol/l de tampón de TRIS-acetato helado, 0,1% saponina (peso/volumen) pH 7,0 (10 ml/g de peso fresco original) se homogeneizó con 10 carreras de pistón a 500 revoluciones por minuto y luego se centrifugó durante 20 minutos a 50.000 g y 4°C. Se desechó el sobrenadante resultante y el sedimento se suspendió en un pequeño volumen con 5 mmol/l de tampón TRIS-acetato pH 7,0 (aproximadamente 2 ml/g de peso fresco original) y nuevamente se homogeneizó con 10 carreras de pistón a 500 revoluciones por minuto. Después de determinar la concentración de proteína el homogenato de membrana fue ajustado con 5 mmol/l de tampón TRIS-acetato pH 7,0 a una concentración de proteína de 10 mg proteína/ml y se congeló en alícuotas hasta llevar a cabo las investigaciones.

Para el ensayo de ligadura de receptor se descongeló la alícuota, se diluyó 1:10 con 5 mmol/l de tampón TRIS-acetato pH 7,0, se homogeneizó enfriando con hielo con 10 carreras de pistón a 500 revoluciones por minutos con homogeneizador de Potter y se centrifugó durante 60 minutos a 55.000 g y 4°C. Se decantó el sobrenadante y el sedimento de membrana fue ajustado con 50 mmol/l de tampón de TRIS-acetato helado pH 7,0 a una concentración de proteína de 1 mg/ml, nuevamente se homogeneizó con 10 carreras de pistón a 500 revoluciones por minuto y se mantuvo en suspensión agitando con agitador magnético en baño de hielo. De este homogenato de membrana se utilizaron en cada ensayo de ligadura de receptor 100 µl por cada ml de preparación (0,1 mg de proteína/ml en la preparación final).

En el ensayo de ligadura se utilizó como tampón 50 mmol/l de tampón de TRIS-acetato pH 7,0 y como ligando reactivo 1 nmol/l (³H)-MDL 105.519 (Baron B.M. y colaboradores J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 279, págs. 62-68 (1996)). Se determinó la proporción de ligadura no específica en presencia de 1 mmol/l de glicina.

En otras preparaciones se agregaron los compuestos de la presente invención en series de concentraciones y se determinó el desplazamiento del ligando radiactivo de su ligadura específica con el punto de ligadura de la glicina del canal receptor NMDA. Las respectivas preparaciones triples fueron

incubadas durante 120 minutos a 4°C y luego fueron cosechadas, para determinar el ligando radioactivo ligado al homogenato de membrana mediante filtración a través de guatas filtrantes de fibra de vidrio (tipo Whatman GF/B, empresa Adi Hassel, Munich, Alemania). Se midió la radioactividad retenida sobre los filtros de fibra de vidrio después de agregado de escintilador (Ready Protein, Empresa Beckmann Coulter GmbH, Krefeld, Alemania) en contador β (Packard TRI-CARB Liquid Szintillation Analyzer 2000 Fa. Empresa Packard Instrument, Meriden, CT 06450, Estados Unidos).

La afinidad de los compuestos de la presente invención al punto de ligadura de glicina del canal receptor NMDA fue determinada como IC_{50} (concentración con 50% de desplazamiento del ligando radioactivo de su ligadura específica) por la ley de efecto de masas mediante regresión alineal e indicada como valor K_i después de la conversión según ecuación de Cheng-Prussoff (Y. Cheng. W.H. Prussoff, 1973, Biochem. Pharmacol., Vol. 22, págs. 3099-3108)).

b) Corrientes iónicas inducidas por NMDA/glicina en oocitos de *Xenopus* inyectado con ARN.

La investigación para la determinación de modificaciones funcionales del canal receptor de NMDA mediante los compuestos de la presente invención de la fórmula general I se llevó a cabo en oocitos del sapo sudafricano de garra *Xenopus laevis*. A tal efecto se formaron canales receptores NMDA neuronales

después de la inyección de ARN de cerebro de rata en oocitos y se midieron las corrientes iónicas generadas por la coaplicación de NMDA y glicina.

Los oocitos de *Xenopus* de los estados V y VI (Dumont, J.N., J.Morphol., Vol. 136, págs. 153-189 (1972)) fueron microinyectados con ARN total del tejido cerebral de ratones adultos (100-130 ng/por célula) y se mantuvieron hasta 10 días en medio de cultivo a 20°C (composición 88,0 mmol/l NaCl, 1,0 mmol/l KCl, 1,5 mmol/l CaCl₂, 0,8 mmol/l MgSO₄, 2,4 mmol/l NaHCO₃, 5 mmol/l HEPES, 100 UI/ml penicilina, 100 µg/ml estreptomicina, pH 7,4). Las corrientes iónicas transmembranas fueron registradas con la ayuda de una técnica convencional de bornes de tensión de dos electrodos con un potencial de manutención de -70 mV (Bloms-Funke P. y colaboradores, (1996) Neurosci. Lett. 205, págs. 115-118 (1996)). Para el registro y control del aparato de ensayo se utilizaron la interfase OTC y los programas Cellworks (Empresa npi, República Federal de Alemania). Los compuestos de la presente invención fueron adicionados en un medio nominalmente exento de Mg²⁺ (Composición 89,0 mmol/l NaCl, 1,0 mmol/l KCl, 1,8 mmol/l CaCl₂, 2,4 mmol/l NaHCO₃, 5 mmol/l HEPES, pH 7,4) y aplicado sistémicamente con ayuda de un broche de concentración (Empresa npi, República Federal de Alemania). Para ensayar los efectos de las sustancias que actúan a través del punto de ligadura B de glicina del canal receptor NMDA se

registró la curva de efecto/dosis de glicina con y sin el correspondiente compuesto según la presente invención. A tal efecto se coaplicó acumulativamente NMDA en concentración fija de 100 $\mu\text{mol/l}$ con glicina en concentración creciente (0-100 $\mu\text{mol/l}$). A continuación se repitió el experimento en la misma forma con una concentración fija del compuesto según la presente invención. Las amplitudes de la corriente fueron normalizadas sobre la respuesta de control a la coaplicación de NMDA (100 $\mu\text{mol/l}$) con glicina (10 $\mu\text{mol/l}$). El análisis de los datos se llevó a cabo con el programa Igor-Pro (Versión 3,1, WaveMetrics, USA). Todos los resultados fueron indicados como promedio de al menos tres experimentos en diferentes oocitos de al menos dos sapos. La significancia para magnitudes de medición no apareadas se determinó con ayuda del ensayo U de Mann-Whitney y para magnitudes de medición apareadas por el ensayo de Wilcoxon (Sysstat, SPSS Inc. USA). Los valores EC_{50} se determinaron por la siguiente fórmula:

$$Y = Y_{\min} + (Y_{\max} - Y_{\min}) / (1 + (X/\text{EC}_{50})^{-p})$$

($Y_{\min}$ = valor mínimo de ensayo, $Y_{\max}$ = valor máximo de ensayo, Y = amplitud relativa de corriente, X = concentración de sustancia de ensayo, p = factor de pendiente). En el desplazamiento hacia la derecha de la curva de efecto/dosis de la glicina se determinó gráficamente en base a una regresión

de Schild el valor pA_2 del compuesto de la presente invención. Las relaciones de concentración se calcularon en base a los valores EC_{50} que para cada curva de efecto/dosis fueron calculados independientemente.

c) Ensayo de formalina en el ratón.

Las investigaciones para determinar el efecto antinociceptivo de los derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos de la presente invención fueron llevados a cabo en el ensayo de formalina en ratones albino macho (NMRI, 25 - 35 g, empresa Iffa Credo, Bélgica).

En el ensayo de formalina se distingue entre una primera fase (temprana) (0 - 15 min después de la inyección de formalina) y la segunda fase (tardía) (15 - 60 min después de la inyección de formalina) (D. Dubuisson y colaboradores, Pain, Vol. 4, págs. 161-174 (1977)). La fase temprana constituye como reacción directa a la inyección de formalina un modelo para el dolor agudo mientras que la fase tardía se considera un modelo para el dolor persistente (crónico) (T.J. Coderre y colaboradores, Pain, Vol. 52, págs. 259-285 (1993)).

Los compuestos de la presente invención fueron investigados en la segunda fase del ensayo de formalina para obtener datos sobre el efecto de la sustancia en el dolor crónico inflamatorio.

Mediante una única inyección subcutánea de formalina (20 μ l, solución acuosa al 1%) en la parte dorsal de la pata posterior derecha se indujo en los animales de ensayo, libremente móviles una reacción nociceptiva que se manifestó en lamido y mordedura de la pata afectada.

Para el intervalo de tiempo de ensayo en la segunda fase (tardía) del ensayo de formalina se determinó en forma continua el comportamiento nociceptivo por observación de los animales. La cuantificación del comportamiento frente al dolor se realizó por sumación de los segundos en que los animales evidenciaron en el tiempo de ensayo lamido y mordedura de la pata afectada. Después de la inyección de sustancias que en el ensayo de formalina tienen efecto antinociceptivo, estos comportamientos de los animales son reducidos y eventualmente incluso anulados. Conforme a los ensayos de las sustancias con los cuales fueron inyectados los animales con sustancia de ensayo antes de la formalina, se inyectó vehículo a los animales de control, es decir solvente (por ejemplo solución NaCl 0,9%), antes de la aplicación de la formalina. El comportamiento de los animales después de la administración de la sustancia (10 ratones por dosificación de sustancia) se comparó con un grupo de control (10 ratones).

Sobre la base de la cuantificación del comportamiento frente al dolor se determinó el efecto de la sustancia en el ensayo de la formalina, como modificación del control, en

porcentaje. El cálculo ED₅₀ se llevó a cabo mediante análisis de regresión. En función del tipo de aplicación de los compuestos de la presente invención se eligió el instante de la aplicación antes de la inyección de formalina (intraperitoneal: 15 minutos, intravenosa: 5 minutos).

La invención será ilustrada a continuación en base a los siguientes ejemplos de realización no limitativos.

Ejemplos

Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados.

Los puntos de fusión están sin corregir.

Ejemplo 1

5-benciliden-4-hidroxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona

Una solución acuosa de nitrito de sodio (0,075 g, 1,1 mmol) se agregó bajo agitación a una suspensión enfriada con hielo de 2 mmol (0,432 g) de 5-benciliden-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparada según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, págs. 389-394) y Stachel y colaboradores (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, págs. 1195-1199 und Liebigs Ann. Chem, 1985, págs. 1692-1696)) en 5 ml de ácido acético glacial y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la solución de reacción y por recristalización en etanol se obtuvieron cristales de color anaranjado de 5-benciliden-4-

hidroxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona con un rendimiento del 65% del teórico. La sustancia se descompone a 205°C.

El análisis de este compuesto por espectroscopía $^1\text{H-NMR}$ dio las siguientes señales:

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO, δ en ppm): 14,66 (s, 1H); 11,25 (s, 0,66 H); 11,18 (s, 0,33 H); 7,64-7,31 (m, 5H); 6,42 (s, 0,33, H); 6,36 (s, 0,66 H).

Ejemplo 2

5-benciliden-4-metoxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona

Una suspensión de 5-benciliden-4-hidroxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparada según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, págs. 389-394) y Stachel y colaboradores (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, págs. 1195-1199 y Liebigs Ann. Chem. 1985 págs. 1692-1696)) en metanol se adicionó con un exceso de solución etérea de diazometano. Después de cesar el violento desarrollo de nitrógeno se concentró la solución de reacción al vacío y el residuo obtenido se recrystalizó en metanol. Se obtuvieron cristales de color rojo de 5-benciliden-4-metoxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona de punto de fusión 172°C con un rendimiento de 90% del teórico.

El análisis de este compuesto por espectroscopía $^1\text{H-NMR}$ dio las siguientes señales:

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO, δ en ppm): 11,16 (s, 1H); 7,66-7,33 (m, 5H); 6,42 (s, 1H); 4,34 (s 3H).

Ejemplo 3**4-bencilamino-5-benciliden-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona**

Una solución de 0,11 g (0,5 mmol) de 5-benciliden-4-metoxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparada según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, págs. 389-394) y Stachel y colaboradores (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, págs. 1195-1199 y Liebigs Ann. Chem. 195, págs. 1692-1696)) en metanol se hirvió bajo reflujo con 0,25 ml (0,25 mmol) de bencilamina durante dos minutos. Se obtuvo el compuesto 4-bencilamino-5-benciliden-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona después de recristalizar en metanol en forma de cristales de color rojo violáceo con un rendimiento de 60% del teórico. El compuesto se descompone a 220°C.

El análisis de este compuesto por espectroscopía ¹H-NMR dio las siguientes señales:

¹H-NMR (d6-DMSO, δ en ppm): 10,06 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,57-7,23 (m, 10H); 6,09 (s, 1H); 4,06 (s, 2H).

Ejemplo 4**5-benciliden-3-nitroso-4-fenilamino-1,5-dihidropirrol-2-ona**

Una solución de 0,11 g (0,5 mmol) de 5-benciliden-4-metoxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparado según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, págs. 389-394) y Stachel y colaboradores (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, págs. 1195-1199 y Liebigs

Ann. Chem. 1985, págs. 1692-1696)) en metanol se hirvió bajo reflujo durante dos minutos con 0,25 ml (0,25 mmol) de anilina. Se obtuvo el compuesto 5-benciliden-3-nitroso-4-fenilamino-1,5-dihidropirrol-2-ona después de recrystalizar en metanol con un rendimiento de 30% del teórico. El compuesto se descompone a 230°C.

El análisis de este compuesto por espectroscopía $^1\text{H-NMR}$ dio las siguientes señales:

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO, δ en ppm): 10,04 (s, 1H); 7,68-7,11 (m, 10H); 6,10 (s, 1H).

Ejemplo 5

5-benciliden-4-metilamino-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona

Una solución de 0,11 g (0,5 mmol) de 5-benciliden-4-metoxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparado según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, págs. 389-394) y Stachel y colaboradores (J.Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, págs. 1195-1199 y Liebigs Ann. Chem. 1985, págs. 1692-1696)) en metanol se hirvió bajo reflujo durante dos minutos con 0,25 ml (0,25 mmol) de metilamina. Se obtuvo el compuesto 5-benciliden-4-metilamino-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona después de recrystalización en metanol con un rendimiento del 50% del teórico. El compuesto se descompone a 220°C.

El análisis de este compuesto mediante espectroscopía $^1\text{H-NMR}$ dio las siguientes señales:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ en ppm): 7,57-7,21 (m, 5H); 6,09 (s, 1H); 3,30 (s, 3H).

Ejemplo 6

4-amino-5-benciliden-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona

Una solución de 0,11 g (0,5 mmol) de 5-benciliden-4-metoxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparado según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, págs. 389-394) y Stachel y colaboradores (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, págs. 1195-1199 y Liebigs Ann. Chem. 1985, págs. 1692-1696)) en metanol se hirvió bajo reflujo durante dos minutos con 0,25 ml (0,25 mmol) de una solución acuosa de amoníaco. Se obtuvo el compuesto 4-amino-5-benciliden-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona después de recristalización en metanol con un rendimiento de 45% del teórico. El compuesto se descompone a 260°C.

El análisis de este compuesto mediante espectroscopía $^1\text{H-NMR}$ dio las siguientes señales:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ en ppm): 10,06 (s, 1H); 7,57-7,23 (m, 5H); 6,08 (s, 1H).

Ejemplo 7

5-benciliden-4-hidroxi-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona

A una suspensión de 0,18 g (1mmol) del correspondiente ácido tetrámico (preparado según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, págs. 389-394) y Stachel y colaboradores (J. Heterocycl. Chem.

1980, Vol. 17m págs. 1195-1199 y Liebigs Ann. Chem. 1985, págs. 1692-1696)), disuelto en ácido acético glacial se agrega 0,5 ml de ácido nítrico concentrado. Después de algunos minutos se produce un precipitado que se separa por filtración y se lava con una pequeña cantidad de ácido acético glacial. Los cristales de color amarillo de 5-benciliden-4-hidroxí-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona se obtienen con un rendimiento de 60% del teórico y se descomponen a 250°C.

El análisis de este compuesto mediante espectroscopía ^1H -NMR dio las siguientes señales:

^1H -NMR (d_6 -DMSO, δ en ppm): 11,89 (s, 1H); 7,54-7,18 (m, 5h); 6,14 (s, 1H).

Ejemplo 8

5-benciliden-3-nitro-4-fenilamino-1,5-dihidropirrol-2-ona

A una suspensión de 0,46 g (2 mmol) de benciliden-4-hidroxí-3-nitro-3-pirrolin-2-ona (preparado según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, págs. 389-394) y Stachel y colaboradores (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, págs. 1195-1199 y Liebigs Ann. Chem. 1985, págs. 1692-1696)) en 20 ml de metanol se agrega un exceso de diazometano en éter. Una vez que cesa el desarrollo de nitrógeno se elimina el solvente, se disuelve el residuo en metanol y se calienta durante cinco minutos bajo reflujo con un exceso de anilina, obteniéndose un precipitado de cristales de color amarillo, que se filtran por succión y se lavan con

metanol. La 5-benciliden-3-nitro-4-fenilamino-1,5-dihidropirrol -2-ona se obtiene con un rendimiento de 50% del teórico y se descompone a 236°C.

El análisis de este compuesto por espectroscopía $^1\text{H-NMR}$ dio las siguientes señales:

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO, δ en ppm: 10,82 (s, 1H); 10,08 (s, 1H); 7,48-7,30 (m, 10H); 6,29 (s, 1H).

Ejemplo 9

4-bencilamino-5-benciliden-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona

A una suspensión de 0,46 g (2 mmol) de benciliden-4-hidroxi-3-nitro-3-pirrolin-2-ona (preparada según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, págs. 389-394) y Stachel y colaboradores (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, págs. 1195-1199 y Liebigs Ann. Chem. 1985, págs. 1692-1696)) en 20 ml de metanol se agrega un exceso de diazometano en éter. Después de cesar el desarrollo de nitrógeno se elimina el solvente, se disuelve el residuo en metanol y se calienta bajo reflujo durante cinco minutos con un exceso de bencilamina obteniéndose un precipitado de cristales amarillos que se filtra por succión y se lava con metanol. La 4-bencilamino-5-benciliden-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona se obtiene con un rendimiento del 60% del teórico, y punto de fusión 218°C.

El análisis de ese compuesto por espectroscopía $^1\text{H-NMR}$ dio las siguientes señales:

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO, δ en ppm): 7,43-7,32 (m, 10H); 6,69 (s, 1H); 5,11 (s, 2H).

Ejemplo 10

5-benciliden-4-metilamino-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona.

A una suspensión de 0,46 g (2 mmol) de benciliden-4-hidroxi-3-nitro-3-pirrolin-2-ona (preparado según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, págs. 389-394) y Stachel y colaboradores (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, págs. 1195-1199 y Liebigs Ann. Chem. 1985, págs. 1692-1696)) en 20 ml de metanol se agrega un exceso de diazometano en éter. Una vez que cesa el desarrollo de nitrógeno se elimina el solvente, se disuelve el residuo en metanol y se calienta bajo reflujo durante cinco minutos con un exceso de solución de metilamina obteniéndose un precipitado de cristales de color amarillo que se filtra por succión y se lava con metanol. La 5-benciliden-4-metilamino-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona se obtiene con un rendimiento de 45% del teórico y un punto de fusión de 238°C.

El análisis de este compuesto mediante espectroscopía $^1\text{H-NMR}$ dio las siguientes señales:

$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO, δ en ppm): 8,85 (s, 1H); 7,42-7,27 (m, 5H); 6,32 (s, 1H); 3,45 (s, 3H).

Ejemplo 11

4-amino-5-benciliden-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona

A una suspensión de 0,46 g (2 mmol) de benciliden-4-hidroxi-3-nitro-3-pirrolin-2-ona (preparado según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, págs. 389-394) y Stachel y colaboradores (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, págs. 1195-1199 y Liebigs Ann. Chem. 1985, págs. 1692-1696)) en 20 ml de metanol se agrega un exceso de diazometano en éter. Una vez que cesa el desarrollo de nitrógeno se elimina el solvente, se disuelve el residuo en metanol y se calienta bajo reflujo durante cinco minutos con un exceso de solución de amoníaco obteniéndose un precipitado de cristales de color amarillo que se filtran por succión y se lavan con metanol. La 4-amino-5-benciliden-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona se obtiene con un rendimiento de 75% del teórico, con un punto de fusión > 260°C.

El análisis de este compuesto por espectroscopía ¹H-NMR dio las siguientes señales:

¹H-NMR (d6-DMSO, δ en ppm): 9,92 (s, 1H); 9,49 (s, 1H); 9,10 (s, 1H); 7,66-7,34 (m, 5H); 7,00 (s, 1H).

Ensayos Farmacológicos

b) Investigaciones para la ligadura de receptor

Los ensayos para determinar la afinidad de los compuestos de la presente invención según los Ejemplos 3 a 6 y 8 a 11 al punto de ligadura de glicina del canal receptor NMDA se llevaron a cabo en la forma arriba descrita.

La afinidad al punto de ligadura de glicina del canal receptor NMDA fue calculada como IC₅₀ (concentración con 50% de desplazamiento de ligando radioactivo de su ligadura específica) por la ley de efecto de masa mediante regresión) a lineal y está indicada en la siguiente Tabla 1, después de la conversión por la ecuación de Cheng-Prusoff (Y. Cheng. W.H. Prusoff, 1973, Biochem Pharmacol., Vol. 22, págs. 3099-3108)) como valor Ki.

Tabla 1

Ejemplo	Punto de ligadura de glicina del canal receptor -NMDA Ki (µmol/l)
3	68
4	72
5	60
6	70
8	9
9	5
10	3
11	6

b) Ensayo de formalina en el ratón

Los ensayos para determinar el efecto antinociceptivo de los compuestos de la presente invención se llevaron a cabo en la forma arriba descrita.

Los resultados correspondientes al ensayo de formalina en el ratón están resumidos en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	% de variación con relación al control a 10 mg/kg
1	63,9
2	36,3
3	47,6

Y ANTERIORES.

H	alquil	cicloalquil
aril	arilalquil	
alquenil	heterociclo	

R₅R₆ SOLICIT H O OH OR'' SR'' CO₂R^B CS₂R^B COOR^B COCOR^B CONR⁹R¹⁰ CSN R⁹R¹⁰ } nul

→ alquil C₁₋₁₀
 → aril heteroaril
 → alquilen C₁₋₆ - aril
 o > 0

R₁ ANTER. alquil, aril/alquil

R₄ SOLIC → idem R₅R₆ } nul los mismos

SR² ANTER R₂ = alquil, aril/alquil

R₂ SOLICIT R₃ H F Cl Br CF₃ OR¹¹ SR¹¹ R¹¹ = alquil C₁₋₁₀
 aril heteroaril
 o alquenal C₁₋₆ aril heteroaril

NR⁹R¹⁰ alquil C₁₋₁₀ aril o heteroaril } toda la
 o alquilen C₁₋₆ - aril } demás son nul

X ANTERIORES

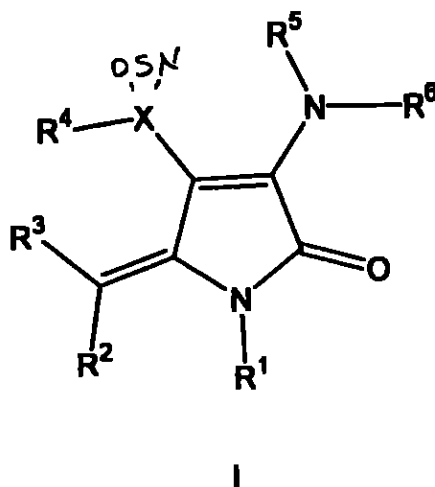
H	alquil	cicloalquil
aril	arilalquil	
alquenil	heterociclo	

R₁ SOLICITUD H OR¹¹ SR¹¹ CO₂R^B CS₂R^B NR⁹R¹⁰ COOR^B CONR⁹R¹⁰ COCOR^B } nul

→ alquil C₁₋₁₀, → aril → alquilen C₁₋₆ heteroaril
 → o " " aril

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos de la fórmula general I,



en la cual

X representa O, S o NR⁷,

R¹ representa H, OR¹¹, SR¹¹, COR⁸, CSR⁸, NR⁹R¹⁰, COOR⁸, CONR⁹R¹⁰, CSNR⁹R¹⁰, COCOR⁸, un radical alquilo C₁-₁₀, un radical arilo, heteroarilo o arilo ligado a través de un grupo C₁-₆-alquilenos,

R², R³, son iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF₃, OR¹¹, SR¹¹, NR⁹R¹⁰, un radical alquilo C₁-₁₀, un radical arilo o heteroarilo, o arilo ligado a través de un radical C₁-₆-alquilenos,

R^4 representa H, OH, OR^{11} , SR^{11} , COR^8 , $COOR^8$, $COCOR^8$, $CONR^9R^{10}$, $CSNR^9R^{10}$, un radical C_{1-10} -alquilo, un radical arilo, heteroarilo o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno,

R^5, R^6 , pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, O, OH, OR^{11} , SR^{11} , COR^8 , CSR^8 , $COOR^8$, $COCOR^8$, $CONR^9R^{10}$, $CSNR^9R^{10}$, un radical C_{1-10} -alquilo, un radical arilo o heteroarilo o arilo ligado a través un radical C_{1-6} -alquileno, o R^5 y R^6 en conjunto representan el radical=O,

R^7 representa H, OR^{11} , SR^{11} , COR^8 , $COOR^8$, $COCOR^8$, $CONR^9R^{10}$, $CSNR^9R^{10}$, un radical C_{1-10} -alquilo, un radical arilo o heteroarilo o arilo ligado a través un radical C_{1-6} -alquileno,

R^8 representa H, OR^{11} , SR^{11} , NR^9R^{10} , un radical C_{1-10} -alquilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo, un radical arilo, o heteroarilo o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno,

R^9 representa un radical C_{1-10} -alquilo, o un radical arilo o heteroarilo, o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno,

R¹⁰ representa un radical C₁₋₁₀-alquilo, un radical arilo, o heteroarilo o arilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquilenno,

R¹¹ representa un radical C₁₋₁₀-alquilo, o un radical arilo, o heteroarilo, o arilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquilenno,

en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros, o una base correspondiente o una sal correspondiente con un ácido fisiológicamente tolerable, exceptuando los racematos de

ácido 1-metil-3-acetamino-5-etoximetilentetrámico,

ácido 3-acetamino-5-etoximetilentetrámico,

ácido α-acetilamino-γ-benciltiometilnentetrámico

acetamida de N-[2,5-dihidro-2-oxo-4[(fenilmetil)tio]-5-[[(fenilmetil)tio]metilen]-1H-pirrol-3-ilo],

acetamida de N-[2,5-dihidro-2-oxo-1-(fenilmetil)-4-[(fenilmetil)tio]5[[(fenilmetil)tio]metilen]-1H-pirrol-3-ilo],

benzamida de N-[2,5-dihidro-2-oxo-1-(fenilmetil)-4-[(fenilmetil)tio]-5[[(fenilmetil)tio]metilen]-1H-pirrol-3-ilo],

acetamida de N-[2,5-dihidro-1-metil-2-oxo-4-[(fenilmetil)tio]-5-[[[(fenilmetil)tio]metilen]-1H-pirrol-3-ilo],

propanamida de N-[2,5-dihidro-1-metil-2-oxo-4-[(fenilmetil)tio]-5-[[[(fenilmetil)tio]metilen]-1H-pirrol-3-ilo],

así como los isómeros geométricos de

acetamida de N-[2,5-dihidro-1-metil-2-oxo-4-[(fenilmetil)tio]-5-[[[(fenilmetil)tio]metilen]-1H-pirrol-3-ilo, (E)-,

acetamida de N-[2,5-dihidro-1-metil-2-oxo-4-[(fenilmetil)tio]-5-[[[(fenilmetil)tio]metilen]-1H-pirrol-3-ilo-, (Z)-,

propanamida de N-[2,5-dihidro-1-metil-2-oxo-4-[(fenilmetil)tio]-5-[[[(fenilmetil)tio]metilen]-1H-pirrol-3-ilo]-, (E)-,

y propanamida de N-[2,5-dihidro-1-metil-2-oxo-4-[(fenilmetil)tio]-5-[[[(fenilmetil)tio]metilen]-1H-pirrol-3-ilo]-, (Z)-.

2.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos de la fórmula general I, según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^1 representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^2 a R^{11} tienen los significados indicados para la fórmula general I.

3.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^1 representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquilenos y R^2 a R^{11} tienen los significados indicados para la fórmula general I.

4.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADOS porque R^2 y/o R^3 representan un radical C_{1-6} -alquilo, R^4 hasta R^{11} así como eventualmente R^2 ó R^3 tienen los significados indicados según la fórmula general I.

5.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADOS porque R^2 y/o R^3 representan un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquilenos y R^4 a R^{11} así como eventualmente R^2 ó R^3 tienen el significado indicado para la fórmula general I.

6.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS porque R^4 representa el radical C_{1-6} -alquilo y R^5 a R^{11} tienen los significados indicados para la fórmula general I.

7.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS porque R^4 representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquilenos y R^5 a R^{11} tienen los significados indicados para la fórmula general I.

8.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADOS porque R^5 y

R⁶ en conjunto representan el radical=O y R⁷ a R¹¹ tienen los significados indicados para la fórmula general I.

9.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADOS porque R⁵ y/o R⁶ representan un radical C₁₋₆-alquilo y R⁷ a R¹¹ así como eventualmente R⁵ ó R⁶ tienen los significados indicados para la fórmula general I.

10.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADOS porque R⁵ y/o R⁶ representan un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₃-alquilenos y R⁷ a R¹¹ así como eventualmente R⁵ ó R⁶ tienen los significados indicados para la fórmula general I.

11.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADOS porque R⁷ representa un radical C₁₋₆-alquilo y R⁸ a R¹¹ tienen los significados indicados para la fórmula general I.

12.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADOS porque R⁷ representa un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₃-alquilenos y R⁸ a R¹¹ tienen los significados indicados para la fórmula general I.

13.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADOS porque R⁸ representa un radical C₁₋₆-alquilo y R⁹ a R¹¹ tienen los significados indicados para la fórmula general I.

14.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADOS porque R^8 representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquileo y R^9 o R^{11} tienen los significados indicados para la fórmula general I.

15.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADOS porque R^9 representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^{10} y R^{11} tienen los significados indicados para la fórmula general I.

16.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADOS porque R^9 representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquileo y R^{10} y R^{11} tienen los significados indicados para la fórmula general I.

17.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 16, CARACTERIZADOS porque R^{10} representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^{11} tiene el significado indicado para la fórmula general I.

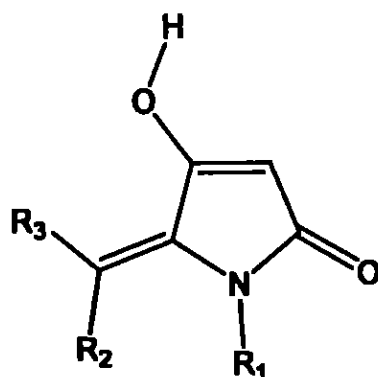
18.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 16, CARACTERIZADOS porque R^{10} representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquileo y R^{11} tiene el significado indicado para la fórmula general I.

19.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 18, CARACTERIZADOS porque R^{11} representa un radical C_{1-6} -alquilo.

20.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 18, CARACTERIZADOS porque R^{11} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquilenos.

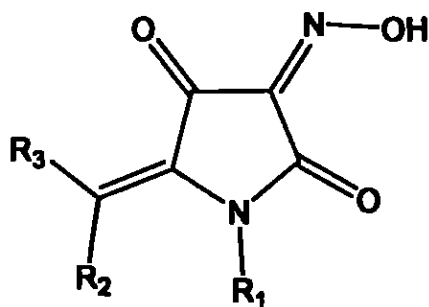
21.- Derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque comprenden 5-benciliden-4-metoxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona, 4-bencilamino-5-benciliden-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona, 5-benciliden-4-hidroxí-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona, 5-benciliden-3-nitroso-4-fenilamino-1,5-dihidropirrol-2-ona, 5-benciliden-4-metilamino-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona, 4-amino-5-benciliden-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona, 5-benciliden-4-hidroxí-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona, 5-benciliden-3-nitro-4-fenilamino-1,5-dihidropirrol-2-ona, 4-bencilamino-5-benciliden-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona, 5-benciliden-4-metilamino-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona, y 4-amino-5-benciliden-3-nitro-1,5-dihidropirrol-2-ona.

22.- Procedimiento de preparación de derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque ácidos tetrámicos de la fórmula general II



II

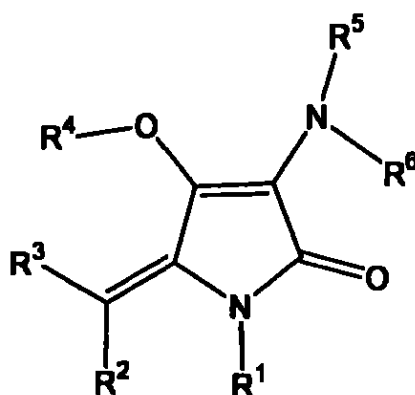
en que R^1 a R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I se hacen reaccionar a baja temperatura y en solución, preferiblemente en solución ácida enfriada con hielo y con particular preferencia en solución ácida en ácido acético enfriada con hielo, con una solución acuosa de un nitrito alcalino, preferiblemente nitrito de sodio, para dar compuestos de la fórmula general III



III

en la que R^1 a R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, y éstos se purifican y aíslan por recristalización, preferiblemente en etanol,

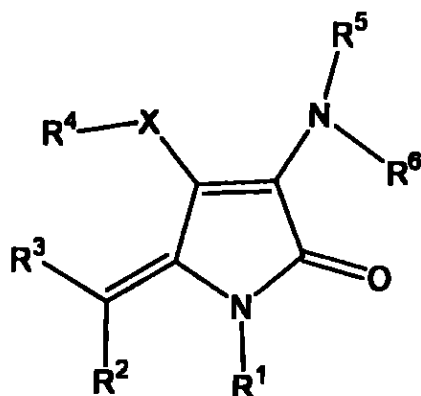
y por alquilación con alquilantes o por reacción con cloruros de ácido, bromuros de ácido, ésteres de ácido clorocarboxílico, ésteres de ácido fluorocarboxílico, isocianatos, y/o tioisocianatos en solventes no polares y/o solventes apróticos polares y/o solventes próticos polares, se convierten en compuestos de la fórmula general IV



IV

en la que R^1 a R^4 tienen los significados indicados para la fórmula general I y R^5 y R^6 en conjunto representan O, y estos compuestos se purifican y aíslan por métodos convencionales.

23.- Procedimiento de preparación de derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general IV según la reivindicación 22 en que R^1 a R^4 tienen los significados según la fórmula general I, y R^5 y R^6 en conjunto representan O, se hacen reaccionar con nucleófilos en solventes polares para dar compuestos de la fórmula general V



V

en que R¹ a R⁴ y X tienen los significados indicados para la fórmula general I y R⁵ y R⁶ en conjunto representan=O, que se purifican y aíslan por recristalización, preferiblemente en metanol, etanol y/o isopropanol.

24.- Procedimiento de preparación de derivados de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general V según la reivindicación 23 se reducen a compuestos de la fórmula general I en que R⁵ y R⁶ representan sendos átomos de hidrógeno y R¹ a R⁴ así como X tienen los significados según la fórmula general I, y se purifican y aíslan por métodos convencionales.

25.- Procedimiento según la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque como alquilante se utilizan diazoalcanos, sulfato de dialquilo, haluros de alquilo o una mezcla de dos de estos compuestos, preferiblemente diazoalcanos en solución etérea.

26.- Procedimiento según la reivindicación 22, CARACTERIZADO porque los solventes no polares comprenden éteres de cadena abierta y/o cíclicos, hidrocarburos y/o hidrocarburos halogenados, los solventes polares apróticos comprenden dimetilformamida y/o N-metilpirrolidona y los solventes polares próticos comprenden sulfóxido de dimetilo.

27.- Procedimiento según la reivindicación 23, CARACTERIZADO porque los nucleófilos comprenden aminas primarias o secundarias o alcoholatos o tiolatos o fenolatos o tiofenolatos, alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos.

28.- Procedimiento según la reivindicación 23, CARACTERIZADO porque los solventes polares comprenden metanol, etanol y/o isopropanol.

29.- Procedimiento según la reivindicación 24, CARACTERIZADO porque para la reducción se utiliza Zn/ácido acético, hidruro de litioaluminio, BH_3 , $Na[BH_3CN]TiCl_3$, alcóxido de sodio o hidrógeno en presencia de catalizadores de metales de transición.

30.- Medicamento que contiene como sustancia activa farmacéutica al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituido de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente y eventualmente otras sustancias activas y/o excipientes.

31.- Medicamento según la reivindicación 30 para el tratamiento y/o lucha contra dolores, reacciones inflamatorias y/o alérgicas, depresiones, abuso de fármacos y/o alcohol, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, afecciones cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, afecciones psíquicas y/o epilepsia.

32.- Medicamento según la reivindicación 30 para el tratamiento y/o profilaxis de esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, psicosis determinadas por aumento del nivel de aminoácidos, apoplejías, edemas cerebrales, hipoxia, anoxia, demencia alcohólica, encefalomielitis, síndrome de Tourette, asfixia perinatal, Tinnitus aurium y/o ansiolisis.

33.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para combatir dolores.

34.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias.

35.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para combatir reacciones alérgicas.

36.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.

37.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento del abuso de fármacos y/o alcohol.

38.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de gastritis.

39.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente

tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diarrea.

40.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria.

41.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

42.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

43.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la tos.

44.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación

1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones psíquicas.

45.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de epilepsia.

46.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para combatir dolores.

47.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias.

48.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas.

49.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación

1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.

50.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de abuso de fármacos y/o alcohol.

51.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o una base correspondiente y/o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la gastritis.

52.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diarrea.

53.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria.

54.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones cardiovasculares.

55.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

56.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la tos.

57.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones psíquicas.

58.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal

fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

59.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia.

60.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

61.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

62.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

63.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de isquemias cerebrales.

64.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infartos cerebrales.

65.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de psicosis determinadas por aumento del nivel de aminoácidos.

66.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para la profilaxis de apoplejías.

67.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal

fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas cerebrales.

68.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipoxia.

69.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de anoxia.

70.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de demencia diabética.

71.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de encefalomiелitis.

72.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal

fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síndrome de Tourette.

73.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asfixia perinatal.

74.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento ansiolítico.

75.- Uso de al menos un derivado de 1,5-dihidropirrol-2-ona sustituida de la fórmula general I según la reivindicación 1, y/o de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de Tinnitus aurium

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (42)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

☒

☒

☒

☒

☒

☒

☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

☐

☐

☐

☐

☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha: 2007-04-30 15:39:15
Tramite : 002 PATENTES D 1 00000000/ 411 PRESENTA
Dependencia: 0002 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-58413

Fecha: 4 de Agosto del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 18 de septiembre de 1998, del folio 100.238 al folio 100.245 del libro de Protocolo N° 348, obra el poder N° 18.684 conferido por GRUNENTHAL GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

al doctor JOSE LLORENDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORENDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o

GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los

mismos

Facultad para desistir y sustituir al

Revisado 202022



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES R I N T E N D E N C I A
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-58413

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 4 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1324
00 058.413
A61K 31/40 // 31/16 // 31/12
31/07.5 // 31/10 // 31/13

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Diciembre 10, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO 1324
EXPEDIENTE 00 058.413
IPC A 61 K 31/40 // 31/16 // 31/12 //
31/075 // 31/10 // 31/13

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hace la siguiente observación:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Octubre 10 del 2000
--	--	---



70
69

Industria y Comercio

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES INTENDENCIA

EXPEDIENTE 00-68413

AUT 2675

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

24 OCT. 2000

Dado en Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C.,

26 OCT 2000

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia