

66
63

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación 00058415 0.000001

Folios: 12

Fecha (A/D) 2000-09-15 16 15.31

Trámite 612 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 DEPLEZ.
Dependencia 2.23 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re P1.-GRÜNENTHAL GmbH -Solicitud de Patente de Invención para
"DERIVADOS DE PIRROLIDIN-2,3,4-TRION-3-OXIMA
SUSTITUIDA. PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN.
MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS Y EL
USO DE ESTOS COMPUESTOS PARA LA PREPARACIÓN DE
MEDICAMENTOS" -Clase A 61 -Expediente número 00-058 415 -

1 Me refiero a mi solicitud de patente arriba nombrada del 3 de Agosto de 2000

2 Anexo me permito acompañar nuevas páginas 3, 8, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 y 45 de la descripción y las reivindicaciones que reemplaza las originalmente presentadas bajo los mismos números en las cuales

- (i) Se ha modificado la página 3, línea 13, de la descripción con el fin de reemplazar la expresión "lisina" por la expresión correcta "glicina",
- (ii) Se ha modificado la página 8, línea 3, de la descripción con el fin de incluir la expresión "glacial" después del compuesto ácido acético,

Con respecto a la inclusión de esta expresión, atentamente dirijo la atención de ese Despacho a los ejemplos de la solicitud en los que claramente se aprecia que el ácido acético empleado corresponde al "ácido acético glacial"

- (iii) Se han modificado las páginas de la descripción 25, líneas 2 y 21, 26, línea 15, 27, línea 11, 28, línea 6, 29, línea 2, 30, línea 7 y 31, línea 12, con el fin de reemplazar la expresión " -pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima" por la expresión correcta " 1,5-dihidropirrol-2-ona", y
- (iv) Se ha modificado la página 45, reivindicación 36, para reemplazar la expresión "combatir" por la expresión correcta "tratamiento de"

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que las modificaciones realizadas anteriormente solamente obedecen a la corrección de errores de tipo mecanográfico cometidos durante la presentación de la solicitud de patente y que de ninguna manera implican la adición de materia nueva

3 Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA
T P 10 784
Código 231

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 un mayor nivel de aminoácidos, apoplejías, edemas cerebrales, hipoxia, anoxia, demencia sídósica, encefalomiелitis, síndrome de Tourette, Tinnitus aurium o asfixia perinatal

Se ha hallado ahora que derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos de la fórmula general I, en calidad de antagonistas de NMDA atacan selectivamente en el punto de ligadura de glicina y son adecuadas 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 sídósica, encefalomiелitis, síndrome de Tourette, Tinnitus aurium, o asfixia perinatal y que además tienen un notable efecto analgésico y/o ansiolítico

en que R^1 a R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar en solución enfriada con hielo, preferiblemente en solución en ácido acético glacial enfriada con hielo, con una solución acuosa de nitrito de sodio para dar compuestos de la fórmula general I, en que R^4 representa OH y R^1 a R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I y dichos compuestos se purifican y aíslan, preferiblemente por recristalización, preferiblemente en etanol

La síntesis de las materias primas, los ácidos tetrámicos de la fórmula general II, puede llevarse a cabo según H Poschenrieder y colaboradores (Arch Pharm Pharm Med Chem 1998, Vol 331, pags 389-394) y Stachel y colaboradores (J Heterocycl Chem 1980, Vol 17, págs 1195-1199 y Liebigs Ann Chem 1985, págs 1692-2696) así como la bibliografía citada en las mismas, que se incluyen en la presente a título de referencia

Los compuestos de la fórmula general I, en que R^4 representa OH y R^1 a R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar, preferiblemente bajo atmósfera de gas protector, en solventes absolutos, preferiblemente en éteres de cadena abierta y/o cíclicos y a baja temperatura, en presencia de bases fuertes, preferiblemente hidróxidos alcalinos y/o alcalinotérreos y/o bases metalorgánicas, con haluros de C_{1-10} -alquilo,

A una solución enfriada con hielo de 2 mmol de 4-hidroxí-5-(metoxifenil-metilen)-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparada según H Poschenrieder y colaboradores (Arch Pharm Pharm Med Chem 1998, 331, 389-394) y H -D Stachel y colaboradores (J Heterocycl Chem 1980, Vol 17, págs 1195-1199 y Liebigs Ann Chem 1985, págs 1692-1696)) en 5 ml de ácido acético glacial se agregó por gotas y bajo agitación una solución acuosa de 1,1 mmol (0,075 g) de nitrito de sodio. La solución resultante se agitó luego durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por recristalización en etanol. El rendimiento en 5-(metoxifenilmetilen)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima era de 60% del teórico con un punto de fusión de 174°C.

El ensayo de estos compuestos por espectroscopía ¹H-NMR dio las siguientes señales:

(d6-DMSO, δ en ppm) 11,95 (s, 1H), 10,74 (s, 0,66 H), 10,71 (s, 0,33 H), 7,46 (m, 5H), 3,42 (s, 1H), 3,41 (s, 2H).

Ejemplo 2

5-(bromofenilmetilen)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima

A una solución enfriada con hielo de 2 mmol de 5-(bromofenil-metilen)-4-hidroxí-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparada según H Poschenrieder y colaboradores (Arch Pharm Pharm Med Chem 1998, 331, 389-394) y H -D Stachel y colaboradores (J Heterocycl Chem 1980, Vol 17, págs 1195-1199 y Liebigs Ann Chem 1985, págs 1692-1696)) en 5 ml de

ácido acético glacial se agregó por gotas y bajo agitación una solución acuosa de 1,1 mmol (0,075 g) de nitrito de sodio. La solución resultante fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por recristalización en etanol. El rendimiento en 5-(bromofenilmetileno)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima era de 65% del teórico con punto de fusión de 158°C.

El ensayo de estos compuestos por espectroscopía $^1\text{H-NMR}$ dio las siguientes señales:

($\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ en ppm) 14,46 (s, 1H), 11,06 (s, 0,70 H), 11,00 (s, 0,30 H), 7,40-7,26 (m, 5 H).

Ejemplo 3:

5-benciliden-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima

A una solución enfriada con hielo de 2 mmol de 5-benciliden-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparada según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 389-394) y H.-D. Stachel y colaboradores (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, págs. 1195-1199 y Liebigs Ann. Chem. 1985, págs. 1692-1696)) en 5 ml de ácido acético glacial se agregó bajo agitación y por gotas una solución acuosa de 1,1 mmol (0,075 g) de nitrito de sodio. La solución resultante fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por recristalización en etanol. El rendimiento en 5-benciliden-

pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima era del 65% del teórico con un punto de fusión de 205°C

El ensayo de estos compuestos por espectroscopía $^1\text{H-NMR}$ dio las siguientes señales

($\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ en ppm) 14,66 (s, 1 H), 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 4,

5-(2-clorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima

A una solución enfriada con hielo de 2 mmol de 5-(2-clorobenciliden)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparada según H Poschenrieder y colaboradores (Arch Pharm Pharm Med Chem 1998, 331, 389-394) y H-D Stachel y colaboradores (J Heterocycl Chem 1980, Vol 17, págs 1195-1199 y Liebigs Ann Chem 1985, págs 1692-1696)) en 5 ml de ácido acético glacial se agregó por gotas y bajo agitación una solución acuosa de 1,1 mmol (0,075 g) de nitrito de sodio. La solución resultante fue luego agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por recristalización en etanol. El rendimiento en 5-(2-clorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima era de 60% con un punto de fusión 176°C

El ensayo de estos compuestos por espectroscopía $^1\text{H-NMR}$ dio las siguientes señales

(d6-DMSO, δ en ppm) 11,40 (s, 0,66 H), 11,34 (s, 0,33 H), 7,46-7,21 (m, 4 H), 6,52 (s, 0,33 H), 6,47 (s, 0,66 H)

Ejemplo 5:

5-(4-clorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima

A una solución enfriada con hielo de 2 mmol de 5-(4-clorobenciliden)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparada según H Poschenrieder y colaboradores (Arch Pharm Pharm Med Chem 1998, 331, 389-394) y H-D Stachel y colaboradores (J Heterocycl Chem 1980, Vol 17, págs 1195-1199 y Liebigs Ann Chem 1985, págs 1692-1696)) en 5 ml de ácido acético glacial se agregó por gotas y bajo agitación una solución acuosa de 1,1 mmol (0,075 g) de nitrito de sodio. La solución resultante fue luego agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por recristalización en etanol. El rendimiento en 5-(4-clorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima era del 50% del teórico con un punto de fusión de 190°C.

El ensayo de estos compuestos por espectroscopía $^1\text{H-NMR}$ dio las siguientes señales:

(d6-DMSO, δ en ppm) 11,35 (s, 0,66 H), 11,28 (s, 0,33 H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 2 H), 6,40 (s, 0,33 H), 6,35 (s, 0,66 H)

Ejemplo 6:

5-(2,3-diclorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima

A una solución enfriada con hielo de 2 mmol de 5-(2,3-diclorobenciliden)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparada según H Poschenrieder y colaboradores (Arch Pharm Pharm Med Chem 1998, 331, 389-394) y H - D Stachel y colaboradores (J Heterocycl Chem 1980, Vol 17, págs 1195-1199 y Liebigs Ann Chem 1985, págs 1692-1696)) en 5 ml de ácido acético glacial se agregó bajo agitación y por gotas una solución acuosa de 1,1 mmol (0,075 g) de nitrito de sodio. La solución resultante fue luego agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente y concentrada al vacío. El residuo se purificó por recristalización en etanol. El rendimiento en 5-(2,4-diclorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima era del 55% del teórico con un punto de fusión de 180°C.

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

(d6-DMSO, δ en ppm 11,43 (s, 0,66 H), 11,37 (s, 0,33 H), 7,63-7,37 (m, 3 H), 6,50 (s, 0,33 H), 6,45 (s, 0,66 H).

Ejemplo 7:

5-(2,4-diclorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima

A una solución enfriada con hielo de 2 mmol de 5-(2,4-diclorobenciliden)-4-hidroxi-1,5-pirrolidin-2-ona (preparada según H Poschenrieder y colaboradores (Arch Pharm Pharm Med Chem 1998, 331, 389-394) y H -D Stachel y colaboradores (J Heterocycl Chem 1980, Vol 17, págs 1195-1199 y Liebigs

Ann Chem 1985, págs 1692-1696)) en 5 ml de ácido acético glacial se agregó por gotas y bajo agitación una solución acuosa de 1,1 mmol (0,075 g) de nitrito de sodio. La solución resultante fue luego agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por recristalización en etanol. El rendimiento en 5-(2,4-diclorobenciliden)-1,5-dihidropirrol-2-ona era del 55% del teórico, con punto de fusión 180°C.

El ensayo de estos compuestos mediante espectroscopía ^1H -NMR dio las siguientes señales:

(d6-DMSO, δ en ppm) 11,38 (s, 0,66 H), 11,32 (s, 0,33 H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,45-7,43 (m, 1 H), 6,42 (s, 0,33 H), 6,36 (s, 0,66 H).

Ejemplo 8:

5-(2,6-diclorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima

A una solución enfriada con hielo de 2 mmol de 5-(2,6-diclorobenciliden)-4-hidroxi-1,5-pirrolidin-2-ona (preparada según H. Poschenrieder y colaboradores (Arch Pharm Pharm Med Chem 1998, 331, 389-394) y H.-D. Stachel y colaboradores (J Heterocycl Chem 1980, Vol 17, págs 1195-1199 y Liebigs Ann Chem 1985, págs 1692-1696)) en 5 ml de ácido acético glacial se agregó por gotas y bajo agitación una solución acuosa de 1,1 mmol (0,075 g) de nitrito de sodio. La solución resultante fue luego agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por

recristalización en etanol El rendimiento en 5-(2,6-diclorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima era de 65% del teórico, con un punto de fusión de 232°C

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

($\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ en ppm) 11,12 (s, 0,66 H), 11,08 (s, 0,33 H), 7,50-7,48 (m, 2 H), 7,39-7,35 (m, 1 H), 6,27 (s, 0,33 H), 6,22 (s, 0,66 H)

Ejemplo 9:

5-(3-clorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima

A una solución enfriada con hielo de 2 mmol de 5-(3-clorobenciliden)-4-hidroxi-1,5-dihidropirrol-2-ona (preparada según H Poschenrieder y colaboradores (Arch Pharm Pharm Med Chem 1998, 331, 389-394) y H -D Stachel y colaboradores (J Heterocycl Chem 1980, Vol 17, pags 1195-1199 y Liebigs Ann Chem 1985, págs 1692-1696)) en 5 ml de ácido acético glacial se agregó por gotas y bajo agitación una solución acuosa de 1,1 mmol (0,075 g) de nitrito de sodio La solución resultante fue luego agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente y concentrada al vacío El residuo fue purificado por recristalización en etanol El rendimiento en 5-(3-clorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima era de 50% del teórico, con un punto de fusión de 185°C

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

demas cer brales, hipoxia, anoxia, demencia sidósica, encefalomiélitis, síndrome de Tourette, asfixia perinatal, y/o para la ansiolisis

34 - Uso de al menos un derivado de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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

35 - Uso de al menos un derivado de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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

36.- Uso de al menos un derivado de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 tratamiento de reacciones alérgicas

37 - Uso de al menos un derivado de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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