



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 PIRROLIDIN-2,3,4-TRION-3-ÓXIMA SUSTITUIDA, PROCEDIMIENTOS 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 19936521 0

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 31/40 || 31/12 || 31/15

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituida, procedimientos 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 Juridica	☐
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

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.

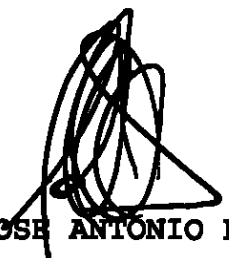
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la 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 LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA 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 LLOREDA
T P No 10 784
CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituida, procedimientos 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 pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituida, procedimientos para su preparación, medicamentos que contienen este compuesto 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 adecuado para las pacientes y destinado a la finalidad de combatir estados algésicos crónicos y no crónicos, bajo lo cual se entiende un tratamiento exitoso del dolor, satisfactorio para el paciente, está documentada en una 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 tiene 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 del dolor 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 selectoras 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.

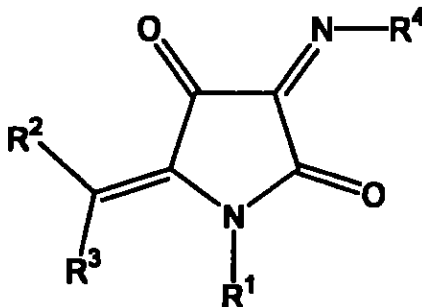
Una finalidad subyacente de la presente invención consiste en proponer nuevos compuestos adecuados para la terapia del dolor o para la ansiolisis. Además esos compuestos deberían tener una mínima cantidad de efectos secundarios de los analgésicos opioides, como por ejemplo náuseas, vómitos, dependencia,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

7-11 7

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 lisina 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

Por lo tanto el objeto de la presente invención son compuestos de la fórmula general I



I

en la cual R^1 representa H, OR^8 , COR^5 , CSR^5 , NR^6R^7 , $COOR^5$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, un radical alquilo C_{1-10} , preferiblemente C_{1-6} -alquilo, un radical arilo o heteroarilo, o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, preferiblemente C_{1-3} -alquileno,

R^2 y R^3 son iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF_3 , OR^8 , SR^8 , un radical alquilo C_{1-10} , preferiblemente C_{1-6} -alquilo, un radical arilo o heteroarilo o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, preferiblemente C_{1-3} -alquileno,

R^4 representa H, OH, OR^8 , SR^8 , COR^5 , $COOR^5$, $COCOR^5$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, preferiblemente OH u OR^8 , un radical C_{1-10} -alquilo,

preferiblemente C₁₋₆-alquilo, o un radical arilo, o heteroarilo, o alquilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquilenno, preferiblemente C₁₋₃-alquilenno,

R⁵ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo, un radical arilo o heteroarilo o arilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquilenno, preferiblemente C₁₋₃-alquilenno,

R⁶ y R⁷ son iguales o distintos entre sí y representan H, OR⁸, COR⁵, COOR⁵, 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-alquilenno, preferiblemente C₁₋₃-alquilenno,

R⁸ 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-alquilenno, preferiblemente C₁₋₃-alquilenno,

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros o una base correspondiente o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente

Bajo la definición de radicales alquilo se entienden hidrocarburos ramificados o no ramificados, o cíclicos no

sustituídos o al menos monosustituídos, preferiblemente con F, Cl, Br, CN, NO², CHO, SO₂C₁₋₆-alquilo, SO₂CF₃, OR⁵, NR⁶R⁷, COR⁵, COOR⁵, COCOR⁵, CONR⁶R⁷, o CSNR⁶R⁷ teniendo R⁵ hasta R⁷ el significado indicado para la fórmula general I Si estos 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 definición de radical arilo se entienden radicales fenilo no sustituídos o al menos monosustituídos con OH, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, CHO, SO₂C₁₋₆-alquilo, SO₂CF₃, OR⁵, NR⁶R⁷, COR⁵, COOR⁵, COCOR⁵, CONR⁶R⁷, CSNR⁶N⁷, un radical C₁₋₆-alquilo, un radical alcoxi C₁₋₆, un radical C₁₋₆-alquileo, un radical heterociclilo y/o un radical fenilo, teniendo R⁵ a R⁷ el significado indicado para la fórmula general I La definición también puede comprender un radical naftilo eventualmente sustituido Los radicales fenilo también pueden estar condensados con otros ciclos

Bajo la definición de heteroarilo se entienden compuestos heterocíclicos insaturados de 5 a 6 elementos, eventualmente provistos con un radical arilo condensado, que contienen al menos un heteroátomo, preferiblemente nitrógeno, y/o oxígeno y/o azufre

Preferiblemente el radical heteroarilo comprende furano, tiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, ftalazina o quinazolina

Se prefieren particularmente los siguientes derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos

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

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

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

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

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

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

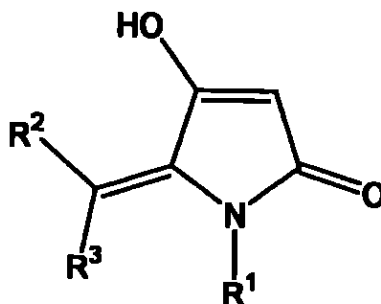
5-(2,4-diclorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima,

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

y

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

Otro objeto de la presente invención son procedimientos de preparación de derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos de la fórmula general I, para lo cual ácidos tetráricos de la fórmula general II,



12X \ ' ,) ' > -

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 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, págs 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,

preferiblemente haluros de C_{1-6} -alquilo, con haluros de arilo, haluros de heteroarilo o con haluros de aril C_{1-6} -alquilo, preferiblemente con haluros de aril- C_{1-3} -alquilo para dar compuestos de la fórmula general I, en que R^4 representa OR^8 y R^1 a R^3 así como R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I

Los compuestos de la fórmula general I en que R^4 representa OR^8 y R^1 hasta R^3 así como R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I, pueden convertirse en otros derivados haciéndolos reaccionar, preferiblemente bajo atmósfera de gas protector, en un solvente absoluto, preferiblemente en éteres de cadena abierta y/o cíclicos, con cloruros de ácidos de la fórmula general $R^5-(C=O)-Cl$ y/o bromuros de ácidos de la fórmula general $R^5-(C=O)-Br$ o ésteres de ácido clorofórmico de la fórmula general $Cl-(C=O)-O-R^5$, o ésteres de ácido fluorofórmico de la fórmula general $F-(C=O)-O-R^5$ o con carbonatos de cadena abierta de la fórmula general $R^5-O-(C=O)-O-R^5$ o con los correspondientes carbonatos cíclicos sustituidos, preferiblemente con carbonatos cíclicos sustituidos correspondientes que tienen 5 ó 6 átomos en el ciclo y donde R^5 tiene el significado indicado para la fórmula general I, para dar compuestos de la fórmula general I, en que R^4 representa COR^5 y $COOR^5$ y R^1 hasta R^3 así como R^5 tienen los significados indicados para la fórmula general I, y se purifican y aíslan por procedimientos convencionales

Los compuestos de la fórmula general I, en que R^4 representa OH y R^1 hasta R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, pueden hacerse reaccionar también con isocianatos alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos o con isotiocianatos alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos, a baja temperatura en solventes polares apróticos, para dar compuestos de la fórmula general I, en que R^4 representa $CONR^6R^7$ o $CSNR^6R^7$, R^6 o R^7 representan hidrógeno y R^1 hasta R^3 así como R^6 ó R^7 tienen los significados indicados para la fórmula general I, siendo luego purificados y aislados por procedimientos convencionales

La preparación de compuestos de la fórmula general I, en que R^4 representa un radical C_{1-10} -alquilo, un radical arilo, o heteroarilo, o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, puede llevarse a cabo por los métodos indicados en Maruoka y Yamamoto, Angew Chem , Vol 97, págs 670-683, 1985, Maruoka y colaboradores, J Am Chem Soc , Vol 105, pág 2831, 1985 Maruoka y colaboradores Org Synth , Vol 66, pág 185 Esta descripción se incluye en la presente a título de referencia

La preparación de compuestos de la fórmula general I, en que R^4 representa H, SR^8 o $COCOR^5$ y los radicales R^5 y R^8 tienen el significado indicado para la fórmula general I, puede llevarse a cabo por métodos convencionales La preparación de compuestos de la fórmula general I en que R^4 representa $CONR^6R^7$

o CSNR^6R^7 en que R^6 y R^7 representan sendos átomos de hidrógeno, o tienen los significados indicados para la fórmula general I, pero son distintos de H, también puede llevarse a cabo por métodos convencionales

Las investigaciones por espectroscopía ^1H -NMR demuestran que los derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima de la fórmula general I obtenidos por el procedimiento arriba descritos existen en forma de mezclas de isómeros sin y anti que no pueden ser desdobladas

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

Los derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 tóxica, encefalomiелitis, síndrome de Tourette, asfixia perinatal, o ansiolisis.

Otro objeto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituido 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 alcohólica, encefalomielitis, síndrome de Tourette, asfixia perinatal, o ansiolisis

Para la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas pueden utilizarse además de al menos un derivado de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituido 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 gránulos o microgránulos, que eventualmente pueden estar cargados en cápsulas o comprimidos en forma de tabletas Para la aplicación parenteral, tópica, 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, disuelta 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 pirrolidín-2,3,4-trion-3-oxima de la fórmula general I

Ensayos farmacológicos

a) Investigaciones de ligaduras de receptores

Las investigaciones para determinar la afinidad de los derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 prepararon corteza e hipocampo de cerebros de ratas recién extraídos, se homogenizaron en tampón de 5 mmol/l TRIS-acetato, 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 tampón de 5 mmol/l 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 minutos 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 10 µl por cada ml 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 concentración 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 Beckamnn 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 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 en oocitos canales receptores NMDA neuronales después de la inyección de ARN de cerebro de rata 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 borne de concentración (Empresa npi, República Federal de Alemania) Para ensayar los efectos de las sustancias que actúan a través del punto de ligadura de glicina-B 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 coaplicaron acumulativamente NMDA en concentración fija de 100

μmol/l con glicina en concentración creciente (0-100 μmol/l)
A continuación se repitió el experimento en la misma forma con una concentración fija del compuesto según la presente invención. Las amplitudes de corriente fueron normalizadas sobre la respuesta de control a la coaplicación de NMDA (100 μmol/l) con glicina (10 μmol/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 EC₅₀ se determinaron por la siguiente fórmula

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

(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 glicina se determinó gráficamente en base a una regresión de Schild el valor pA₂ del compuesto de la presente invención. Las relaciones de concentración se calcularon en base a los valores EC₅₀ que para cada curva de efecto/dosis fueron

calculadas independientemente

c) Ensayo de formalina en el ratón

Las investigaciones para determinar el efecto antinociceptivo de los derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos de la presente invención fueron llevadas 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 Dubuissou 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 µl, 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 mordido 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 mordido de la pata afectada. Después de la inyección de sustancias que en el ensayo de formalina tiene un 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 animales con sustancia de ensayo antes de la formalina se aplicó a los animales de control vehículos, 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 ED_{50} 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)

d) Ensayo de Writhing en el ratón

La investigación del efecto analgético también se llevó a cabo en el Test de Writhing inducido por fenilquinona en el ratón (modificado por I Hendershot y colaboradores (1959) J Pharmacol Exp Ther , Vol 125, págs 237-240) A tal efecto se utilizaron ratones NMRI macho de 25 a 30 g de peso (suministrados por la empresa Iffa, Credo, Bélgica) Grupos de 10 animales por cada dosis de sustancia recibieron 10 minutos después de la administración por vía intravenosa del respectivo compuesto, 0,3 ml/ratón de una solución acuosa al 0,02% de fenilquinona (fenilbenzoquinona, empresa Sigma, Deisenhofen, Alemania, preparación de la solución con agregado de 5% de etanol y conservación en baño de maría a 45°C) por vía intraperitoneal Los animales fueron colocados individualmente en jaulas de observación Mediante un contador a tecla se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por el dolor (así denominada reacción de Writhing = enderezamiento del cuerpo con extensión de las extremidades posteriores) 5 a 20 minutos después de la administración de la fenilquinona Como control se utilizaron animales a los que solamente se administró solución fisiológica de cloruro de sodio Todas las sustancias fueron ensayadas en la

dosificación normalizada de 10 mg/kg peso de ratón La inhibición porcentual de la reacción de Writhing por una sustancia fue calculada por la siguiente fórmula

Reacciones de Writhing

$$\% \text{ inhibición} = 100 - \frac{\text{animales tratados}}{\text{Reacciones de Writhing en animales de control}} * 100$$

Reacciones de Writhing

en animales de control

Para algunas de las sustancias de la presente invención se calculó a partir de la disminución, en función de la dosis, de las reacciones de Writhing, en comparación con grupos de control de fenilquinona investigadas en paralelo y por análisis de regresión (Programa de Evaluación Servicio de evaluación de datos Martens, Eckental Alemania) valores ED₅₀ con un intervalo de confiabilidad de 95% de la reacción de Writhing

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

Ejemplos

Los rendimientos de los compuestos preparados no está optimizados

Los puntos de fusión están sin corregir

Ejemplo 1

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

V . . . |

A una solución enfriada con hielo de 2 mmol de 4-hidroxi-5-(metoxifenil-metilen)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima (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-hidroxi-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima (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

ver (7, 1 - 1)

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-(bromofenilmetilen)-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:

(d6-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-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima (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

(d₆-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-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima (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

f . . .

(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-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima (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

f-1 . i

A una solución enfriada con hielo de 2 mmol de 5-(2,3-diclorobenciliden)-4-hidroxí-pirrolidín-2,3,4-trion-3-oxima (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)-pirrolidín-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)-pirrolidín-2,3,4-trion-3-oxima

A una solución enfriada con hielo de 2 mmol de 5-(2,4-diclorobenciliden)-4-hidroxí-1,5-pirrolidín-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 glaciacal 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)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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, pags 1195-1199 y Liebigs Ann Chem 1985, págs 1692-1696)) en 5 ml de ácido acético glaciacal 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

1 3 1 2 7 0

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 ^1H -NMR dio las siguientes señales

(d6-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-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima (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 ^1H -NMR dio las siguientes señales

(d6-DMSO, δ en ppm) 14,69 (s, 0,66 H), 14,53 (s, 0,33 H), 11,47 (s, 0,66 H), 11,40 (s, 0,33 H), 7,72-7,20 (m, 4 H), 6,38 (s, 0,33 H), 6,33 (s, 0,66 H)

Ensayos farmacológicos

a) Ensayo de ligadura a receptor

Los ensayos para determinación de la afinidad de los compuestos de la presente invención según los Ejemplos 1 y 2 al punto de ligadura de glicina del canal receptor NMDA fueron llevados a cabo en la forma arriba descrita

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

Tabla 1

Ejemplo	Punto de ligadura de Glicina del canal receptor NMDA K _i (μ mol/l)
1	0,116
2	0,430

b) Corrientes iónicas inducidas por NMDA/glicina en oocitos de Xenopus inyectados con ARN

Las investigaciones para determinar las modificaciones en función del canal receptor de NMDA mediante el compuesto de la presente invención según el Ejemplo 1 fueron llevados a cabo en la forma arriba descrita

El resultado de la investigación del efecto del compuesto de la presente invención según el Ejemplo 1 sobre las corrientes iónicas disparadas por NMDA/glicina en oocitos inyectados con ARN está indicada en la siguiente Tabla 2

Tabla 2

Ejemplo N°	Amplitud relativa de corriente inducida por NMDA	Corrientes iónicas	
	n		
	NMDA	NMDA + glicina (0,3 µM)	NMDA + glicina (10 µM)
Control	1,42 %	70,23 %	100 %
Ejemplo 1	-058 %	0 08 %	59,93 %

De estos ensayos resultó el efecto antagonista del compuesto según el Ejemplo 1

c) Ensayo de formalina en el ratón

Los ensayos para la determinación del efecto antinociceptivo de los compuestos de la presente invención se llevaron a cabo en la forma arriba descrita

Los resultados correspondientes en el ensayo de formalina en el ratón están resumidos en la siguiente Tabla 3

Tabla 3

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

d) Ensayo Writhing en el ratón

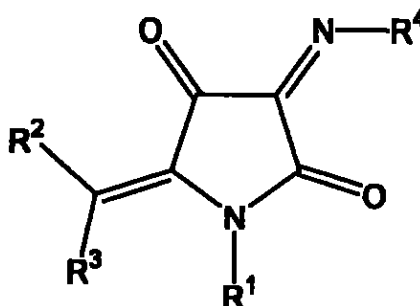
El ensayo del efecto analgésico se llevó a cabo en el ensayo Writhing inducido por fenilquinona en el ratón en la forma arriba descrita. Todos los compuestos de la presente invención ensayados tienen un pronunciado efecto analgésico. Los resultados están resumidos en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Ejemplo	% Inhibición de la reacción de Writhing con 10 mg/kg intravenosa
3	25
4	55
5	50
6	52
7	46
8	51
9	81

REIVINDICACIONES

1 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos de la fórmula general I



I

en la cual R^1 representa H, OR^8 , COR^5 , CSR^5 , NR^6R^7 , $COOR^5$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, un radical alquilo C_{1-10} , preferiblemente C_{1-6} -alquilo, un radical arilo o heteroarilo, o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, preferiblemente C_{1-3} -alquileno,

R^2 y R^3 son iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF_3 , OR^8 , SR^8 , un radical alquilo C_{1-10} , preferiblemente C_{1-6} -alquilo, un radical arilo o heteroarilo o arilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, preferiblemente C_{1-3} -alquileno,

R^4 representa H, OH, OR^8 , SR^8 , COR^5 , $COOR^5$, $COCOR^5$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, preferiblemente OH u OR^8 , un radical C_{1-10} -alquilo,

preferiblemente C₁₋₆-alquilo, o un radical arilo, o heteroarilo, o alquilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileno, preferiblemente C₁₋₃-alquileno,

R⁵ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo, un radical arilo o heteroarilo o arilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileno, preferiblemente C₁₋₃-alquileno,

R⁶ y R⁷ son iguales o distintos entre sí y representan H, OR⁸, COR⁵, COOR⁵, 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-alquileno, preferiblemente C₁₋₃-alquileno,

R⁸ 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-alquileno, preferiblemente C₁₋₃-alquileno,

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros o una base correspondiente o una sal fisiológicamente tolerable correspondiente

2 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque

R¹ representa C₁₋₆-alquilo y los radicales R² a R⁸ tienen los significados indicados para la fórmula general I

3 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R¹ representa un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₃-alquileo y R² a R⁸ tienen los significados indicados para la fórmula general I

4 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADOS porque R² y/o R³ representan un radical C₁₋₆-alquilo y R⁴ hasta R⁸ así como eventualmente R² ó R³ tienen los significados indicados para la fórmula general I

5 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADOS porque R² y/o R³ representan un radical alquilo ligado a través de un radical C₁₋₃-alquileo y R⁴ hasta R⁸ así como eventualmente R² ó R³ tienen los significados indicados para la fórmula general I

6 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS porque R⁴ representa OH y R⁵ hasta R⁸ tienen los significados indicados para la fórmula general I

7 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS porque R⁴ representa OR⁹ y R⁵ hasta R⁸ tienen los significados indicados para la fórmula general I

8 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS porque R^4 representa C_{1-6} -alquilo y R^5 hasta R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I

9 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADOS porque R^4 representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquileo y R^5 hasta R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I

10 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADOS porque R^5 representa C_{1-6} -alquilo y R^6 hasta R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I

11 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADOS porque R^5 representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquileo y R^6 hasta R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I

12 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADOS porque R^6 y/o R^7 representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^8 así como eventualmente R^6 ó R^7 tienen los significados indicados para la fórmula general I

13 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADOS

porque R^6 y/o R^7 representan un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquileo y R^8 así como eventualmente R^6 ó R^7 tienen los significados indicados para la fórmula general I

14 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADOS porque R^8 representa un radical C_{1-6} -alquilo

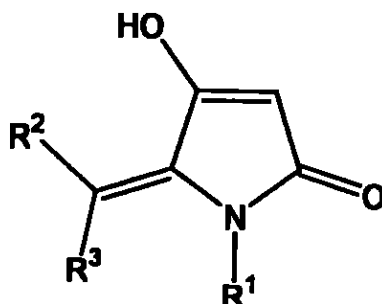
15 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según una de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADOS porque R^8 representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileo

16 - Derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos según la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque comprenden

5-(metoxifenilmetilen)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima,
5-(bromofenilmetilen)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima,
5-benciliden-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima,
5-(2-clorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima,
5-(4-clorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima,
5-(2,3-diclorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima,
5-(2,4-diclorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima,
5-(2,6-diclorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima,
y
5-(3-clorobenciliden)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima

17 - Procedimiento de preparación de derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos de la fórmula

general I según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque ácidos tetrámicos de la fórmula general II



II

en que R¹ hasta R³ tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar en solución enfriada con hielo con una solución acuosa de nitrito de sodio para dar compuestos de la fórmula general I en que R⁴ representa OH y R¹ hasta R³ tienen los significados indicados para la fórmula general I y estos productos se purifican y aíslan

18 - Procedimiento de preparación de derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general I en que R⁴ representa OH y R¹ hasta R³ tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar en solventes absolutos, a bajas temperaturas, en presencia de bases fuertes, con haluros de C₁₋₁₀-alquilo, haluros de arilo, haluros de heteroarilo, o haluros de aril C₁₋₆-alquilo para dar compuestos de la fórmula

general I en que R^4 representa OR^8 y R^1 hasta R^3 y R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I

19 - Procedimiento de preparación de derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general I en que R^4 represente OR^8 y R^1 a R^3 así como R^8 tienen los significados indicados por la fórmula general I, se hacen reaccionar en un solvente absoluto con cloruros de ácido de la fórmula general $R^5-(C=O)-Cl$ y/o bromuros de ácido de la fórmula general $R^5-(C=O)-Br$ o ésteres de ácido clorofórmico de la fórmula general $Cl-(C=O)-O-R^5$ o ésteres de ácidos fluorofórmico de la fórmula general $F-(C=O)-O-R^5$ o con carbonatos de cadena abierta de la fórmula general $R^5-O-(C=O)-O-R^5$ o con carbonatos cíclicos correspondientes sustituidos en que R^5 tiene el significado indicado para la fórmula general I, para dar compuestos de la fórmula general I, en que R^4 representa COR^5 o $COOR^5$ y R^1 hasta R^3 así como R^5 tienen los significados indicados para la fórmula general I, y los productos se purifican y aíslan por procedimientos convencionales

20 - Procedimiento de preparación de derivados de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituidos de la fórmula general I según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general I en que R^4 representa OH y R^1 hasta R^3 tienen los significados indicados para la fórmula

general I, se hacen reaccionar con isocianatos o isotiocianatos, alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos, a baja temperatura, en solventes polares apróticos, para dar compuestos de la fórmula general I en que R^4 representa $CONR^6R^7$ o $CSNR^6R^7$, R^6 ó R^7 representan H y R^1 hasta R^3 así como R^6 o R^7 tienen los significados indicados para la fórmula general I, y los productos se purifican y aíslan por procedimientos convencionales

21 - Procedimiento según la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque los ácidos tetrámicos de la fórmula general II se hacen reaccionar en solución enfriada con hielo y en ácido acético glacial con una solución acuosa de nitrito de sodio

22 - Procedimiento según la reivindicación 17 ó 21, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general I en que R^4 representa OH y R^1 hasta R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, se purifican y aíslan por recristalización, preferiblemente recristalización en etanol

23 - Procedimiento según la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general I en que R^4 representa OH y R^1 hasta R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar bajo atmósfera de gas protector

24 - Procedimiento según las reivindicaciones 18 a 23, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general I en

que R^4 representa OH y los radicales R^1 a R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I se hacen reaccionar en éteres de cadena abierta y/o cíclicos

25 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 18, 23 o 24, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general I en que R^4 representa OH, y R^1 hasta R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar en presencia de hidróxidos alcalinos y/o alcalinotérreos, y/o bases metalorgánicas

26 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 18 ó 23 a 25, CARACTERIZADO porque 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 con haluros de C_{1-6} -alquilo

27 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 18 ó 23 a 26, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general I en que R^4 representa OH y R^1 hasta R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar con haluros de aril C_{1-3} -alquilo

28 - Procedimiento según la reivindicación 19, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general I en que R^4 representa OR^6 y R^1 hasta R^3 así como R^6 tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar bajo atmósfera de gas protector

29 - Procedimiento según las reivindicaciones 19 ó 28, CARACTERIZADO porque los compuestos de la fórmula general I en que R^4 representa OR^8 y R^1 hasta R^3 y R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar en éteres de cadena abierta y/o cíclicos

30 - Procedimiento según una de las reivindicaciones 19, 28 ó 29, CARACTERIZADO porque los carbonatos cíclicos utilizados tienen 5 ó 6 átomos en el ciclo

31 - Medicamento que contiene como sustancia farmacéutica 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 y eventualmente otras sustancias activas y/o excipientes

32 - Medicamento según la reivindicación 31 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

33 - Medicamento según la reivindicación 31 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 diabética, encefalomielitis, 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 combatir 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 *

(38 - 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 del abuso de fármacos y/o alcohol *

39 - 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 gastritis *

40 - 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 diarrea *

41 - 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 de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria *

42 - 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 afecciones cardiovasculares

43 - 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 enfermedades de las vías respiratorias *

44 - 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 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la tos *

45 - 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 afecciones psíquicas *

46 - 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 epilepsia *

(47 - Uso de al menos un derivado de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituida de la fórmula general I segun 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 *

• 48 - 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 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 *

49 - 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 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 *

50 - Uso de al menos un derivado de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima sustituida de la fórmula general I segun 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 *

51 - 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 de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de isquemias cerebrales

52 - 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 de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infartos cerebrales

53 - 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 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

54 - 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 de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para la profilaxis de apoplejías

/

55 - 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 de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas cerebrales

56 - 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 de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hipoxias

57 - 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 de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de anoxias

58 - 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 de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de demencia diabética

59 - 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 de una base correspondiente y/o de una

sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de encefalomiелitis

60 - 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 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

61 - 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 de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asfixia perinatal

62 - 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 de una base correspondiente y/o de una sal fisiológicamente tolerable correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento ansiolítico

Nota
los folios

58 Tercera archiva temática
59 " " propietarios,
fueron retirados para archivar

Octubre 11, 2000

Se retiró folio 57 correspondiente
al extracto para publicación

202041

19 abril 02

57

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

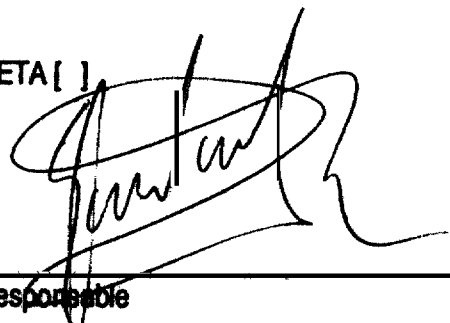
- | | |
|---|-------------------------------------|
| Nombre e identificación del Solicitante (1) | ☒ |
| • Nombre e identificación del Inventor (1) | ☒ |
| Título o nombre de la Invención (1) | ☒ |
| Descripción (6) | ☒ |
| • Reivindicaciones (40) | ☒ |
| Resumen (5) | ☒ |
| Comprobante de Pago (2) | ☒ |

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 ☐

Firma Responsable

INCOMPLETA ☐

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación 00058415 00000000
Fecha (AMD) 2000-08-23 15:41:44
Fecha de trámite 002 PATENTES D
Dependencia 2020 VISION DE NUEVAS CREACIONES
REGISTRO 411 PRESENTACIONES
alios 59

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 00-58415

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^o 348, obra el poder
N^o 18,684 conferido por GRUNENTHAL
GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLOREDA 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 si

Revisado 202022



Industria y Comercio

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-58415

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

1326
00 058.415
A 61K 31/40 || 31/12 || 31/15

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 ,
Octubre 11, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

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

CONCEPTO TECNICO	1326
EXPEDIENTE	00 058 415
IPC	A 61 K 31/40 // 31/12 // 31/15

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hace las 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 11 del 2000
--	--	--



65
62

Industria y Comercio

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES INTENDENCIA

EXPEDIENTE 00-58415

AUTO 2677

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDÁ

ARTICULO SEGUNDO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese 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 complementa 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

NOTIFIQUESE 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

26 OCT 2000
Bogotá D C , ' 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