

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S _____ D. _____

Re: P1.-GRUNENTHAL GmbH.-Solicitud de Patente de
Invencción para "BASES PIRROLICAS SUSTITUIDAS DE
MANNICH, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN,
MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS
COMPUESTOS, Y USO DEL COMPUESTO PARA LA
PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS".-Expediente número
00-097.382.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente arriba nombrada de fecha 22 de Diciembre de 2000.
2. Anexos me permito presentar a usted:
 - (2) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud alemana número 19963174.3 de 27 de Diciembre de 1999, junto con su traducción correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y
 - (3) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga quien elaboró la traducción de la legalizaciones de la solicitud alemana número 19963174.3 de 27 de Diciembre de 1999.
3. Anexo me permito presentar a ese Despacho recibo número 18.640, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que

acredita el pago de la tasa de invocación de prioridad en el presente caso.

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

Señor SuperIntendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

72
24**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 18,640
FECHA : MARZO 22 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2931519	22/03/2001	6,069,120.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN MI	100,000.00
	TOTAL :	100,000.00

SOM: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

CERTIFICA

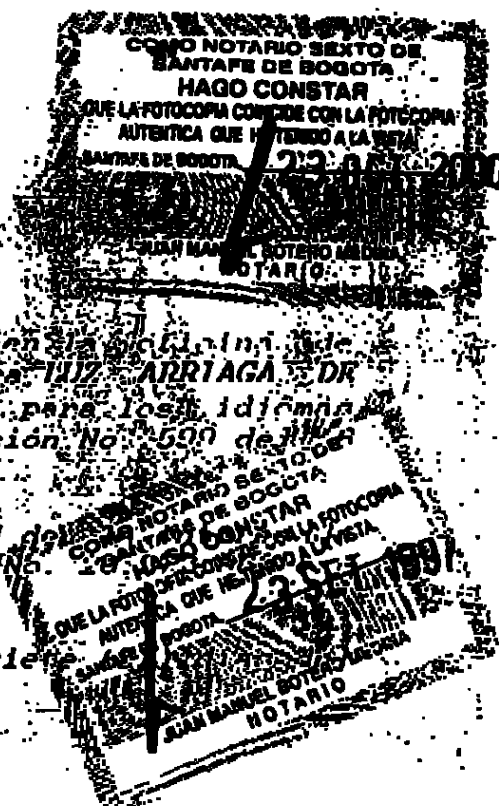
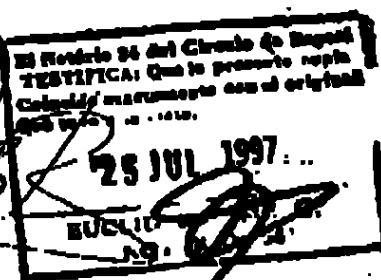
Que, revisados los registros que se llevan en la oficina de legalizaciones aparece la firma de la señora **LIZ ARRIAGA DE HERBER** como traductora e intérprete oficial para los idiomas **ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN** según resolución No. 500 de 11 de marzo de 1978.

En anterior certificación se expide a solicitud de quien se identificó con cédula de extranjería No. [illegible] expedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintiseis días del mes de febrero de 1997.

CARLOS GUILLERMO DIAZ HOTTIAGO

Jefe Area de legalizaciones



TRADUCCION OFICIAL No. 8148

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 199 63 174.3, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	199 63 174.3
Fecha solicitud	27 de diciembre 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación:	Bases pirrólica de Mannich sustituídas
IPC:	C 07 D, A 61 K

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

Munich, 29 de diciembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Wehmayr

(Cinta y sello de obles)

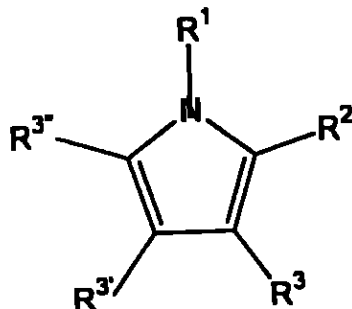
LUZ ABRAGA DE HEABER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Minjusticia

199 63 174.3 00 097.382

75
275

Reivindicaciones:

1. Bases pirrólicas de Mannich sustituidas de la fórmula general I



en la cual

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

R^2 representa = $CH(R^4)N(R^5)(R^6)$,

R^3 , $R^{3'}$, $R^{3''}$, que pueden ser iguales o diferentes, representan H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , SO_2NH_2 , NHR^7 , SR^8 , OR^9 , $CO(OR^{10})$, $CH_2CO(OR^{11})$, COR^{13} , un radical C_{1-10} -alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquileno,

76
28

R^4 = radical arilo, un radical heteroarilo o un radical alquilo sin protón ácido en posición α ,

R^5 , R^6 , que puede ser iguales o diferentes, representan un radical C_{1-10} -alquilo, arilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquileno,

o R^5 y R^6 juntos representan = $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ o $(CH_2)_n$ con n = un número entero de 3 a 6,

R^7 representa = H, COR^{12} , un radical C_{1-10} -alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquileno,

R^8 representa = H, un C_{1-10} -alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquileno,

R^9 representa = H, COR^{13} , un radical C_{1-10} -alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquileno,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 699 Minjusticia

77
74

R^{10} representa = H, un radical C_{1-10} -alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

R^{11} representa = H, un C_{1-10} -alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

R^{12} = un radical C_{1-10} -alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

R^{13} = un radical C_{1-10} -alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

R^{14} representa = H, un radical C_{1-10} -alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

R^{15} = $NHNH_2$, NHR^{14} , un radical C_{1-10} -alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables,

excluyéndose los racematos de los compuestos de la fórmula general I, en la cual los radicales R^1 , R^3 , $R^{3'}$ y $R^{3''}$ representan respectivamente - H, el radical $R^2 = CH(R^4)N(R^5)(R^6)$, el radical $R^4 =$ un radical fenilo y los radicales R^5 y R^6 respectivamente CH_3

2. Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, caracterizadas porque el radical R^1 representa un radical C_{1-6} -alquilo, y los radicales R^2 a R^{15} así como $R^{3'}$ tienen el significado según la reivindicación 1.
3. Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, caracterizadas porque el radical R^1 representa arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileno y R^2 a R^{15} así como $R^{3'}$ y $R^{3''}$ tienen los significados según la reivindicación 1.
4. Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, caracterizadas porque el radical R^1 representa un radical fenilo, furoilo, tiofeno o

79/81

piridino y los radicales R^2 a R^{15} así como $R^{3'}$ y $R^{3''}$ tienen el significado según en la reivindicación 1.

5. Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque al menos uno de los radicales R^3 , $R^{3'}$ o $R^{3''}$ representa H y los demás radicales R^3 , $R^{3'}$ o $R^{3''}$ y R^4 a R^{15} tienen respectivamente el significado según la reivindicación 1.
6. Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque al menos uno de los radicales R^3 , $R^{3'}$ o $R^{3''}$ representa un radical C_{1-6} -alquilo y los demás radicales R^3 , $R^{3'}$ o $R^{3''}$ y R^4 a R^{15} tienen respectivamente el significado según la reivindicación 1.
7. Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque al menos uno de los radicales R^3 , $R^{3'}$ o $R^{3''}$ representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileo y los demás radicales R^3 , $R^{3'}$ o $R^{3''}$ y R^4 a R^{15} tienen respectivamente el significado según la reivindicación 1.

- 8092
8. Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizadas porque el radical R^4 representa un radical fenilo, un radical tiofeno, un radical furfurilo sustituido o no sustituido o un radical C_{1-6} -alquilo sin protón ácido en posición α y los radicales R^5 a R^{15} tienen respectivamente el significado según la reivindicación 1.
9. Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque al menos uno de los radicales R^5 y R^6 representa un radical C_{1-6} -alquilo y los demás radicales R^5 o R^6 y los radical R^7 a R^{15} tienen respectivamente el significado según la reivindicación 1.
10. Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque al menos uno de los radicales R^5 y R^6 representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquilenos y los demás R^5 o R^6 y R^7 a R^{15} tienen respectivamente el significado según la reivindicación 1.

81
87

11. Bases pirr6licas de Mannich sustituidas seg6n una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque el radical R⁷ representa un radical C₁₋₆arilo y los radicales R⁸ a R¹⁵ tienen el significado seg6n la reivindicaci6n 1.
12. Bases pirr6licas de Mannich seg6n una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque el radical R⁷ representa un radical arilo ligado a trav6s de un grupo C₁₋₂-alquileo y los radicales R⁸ a R¹⁵ tienen el significado seg6n la reivindicaci6n 1.
13. Bases pirr6licas de Mannich sustituidas seg6n una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque el radical R⁸ representa un radical C₁₋₆-alquilo y los radicales R⁹ a R¹⁵ tienen el significado seg6n la reivindicaci6n 1.
14. Bases pirr6licas de Mannich sustituidas seg6n una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque el radical R⁸ representa un radical arilo ligado a trav6s de un grupo C₁₋₂-alquileo y los radicales R⁹ a R¹⁵ tienen el significado seg6n la reivindicaci6n 1.

82-61

15. Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizadas porque el radical R^9 representa un radical C_{1-6} -alquilo y los radicales R^{10} a R^{16} tienen el significado según la reivindicación 1.
16. Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizadas porque el radical R^9 representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquilenos y los R^{10} a R^{15} tienen el significado según la reivindicación 1.
17. Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizadas porque el radical R^{10} representa un radical C_{1-6} -alquilo y los radicales R^{11} a R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.
18. Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizadas porque el radical R^{10} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquilenos y los radicales R^{11} a R^{15} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

19. Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizadas porque el radical R^{11} representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^{12} a R^{15} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
20. Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizadas porque el radical R^{11} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileo y R^{12} a R^{15} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
21. Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizadas porque el radical R^{12} representa un radical C_{1-6} -alquilo y los radicales R^{13} a R^{15} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
22. Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizadas porque el radical R^{12} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileo y los radicales R^{13} a R^{15} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

84/85

23. Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizadas porque el radical R^{13} representa un radical C_{1-6} -alquilo y los radicales R^{14} y R^{15} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
24. Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizadas porque el radical R^{13} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileo y los radicales R^{14} y R^{15} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.
25. Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizadas porque el radical R^{14} representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^{15} tiene el significado indicado en la reivindicación 1.
26. Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizadas porque el radical R^{14} representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquileo y el radical R^{15} tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

85
94

27. Bases pirrómicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizadas porque el radical representa R¹⁵ un radical C₁₋₆-alquilo.

28. Bases pirrómicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizadas porque el radical R¹⁵ representa un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos.

29. Bases pirrómicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1:

4-[(2-metoxifenil)-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-metil]-
morfolino

4-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il]-(2-metoxifenil)-
metil]-morfolino

1[(1-furan-2-il-1H-pirrol-2-il)-(2-metoxifenil)-metil]-
piperidina

2-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-fenil-1H-
pirrol

4-{2-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-
il-metil}-piridina

86
88

13

1-(-4-fluorofenil)-2-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-pirrol

[(1-etil-1H-pirrol-2-il)-(2-metoxifenil)-metil]-dimetilamina

3-{2-[dimetilamino-(2-metoxifenil)-metil]-pirrol-1-il}-propionitrilo

Dimetil-[fenil-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-metil]-amina

2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina

[(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-fenil-metil]-dimetilamina

2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]-tiobenzamida

[(1-tert-butil-1H-pirrol-2-il)-fenilmetil]-dimetilamina

2-[2-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina

1-metil-2-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-pirrol

87/84

Dimetil-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)-fenilmetil]-amina

2-[2-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-pirrol-1-il]-
tiobenzamida

2-(2-(dimetilamino-o-tolilmetil)-pirrol-1-il)-
tiobenzamida

2-[2-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-pirrol-1-il]-
tiobenzamida

2-{2-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-
il}-tiobenzamida

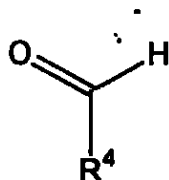
2-{2-[3,4-dimetoxifenil)-morfolin-2-il-metil]-pirrol-
1-il}-tiobenzamida.

30. Procedimiento de preparación de bases pirrónicas de Mannich sustituidas de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizadas porque se hacen reaccionar compuestos aromáticos aldehídicos y/o heteroaromáticos aldehídicos y/o alifáticos aldehídicos de la fórmula general II,

199 63 174.3 00 097.382

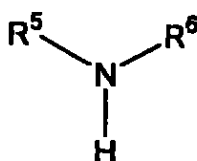
LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 589 Minjueña



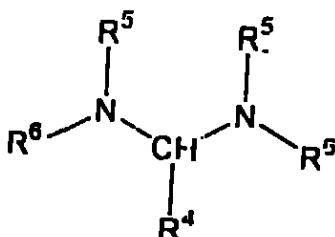
II

donde R^4 tiene el significado según la fórmula general I, en solución, en presencia de una base, a una temperatura preferiblemente de -10 a 110°C , con aminas secundarias de la fórmula general III



III

en las que R^5 y R^6 tienen significados según la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV

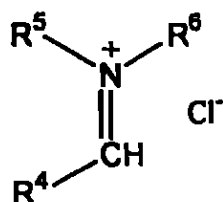


IV

y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con un

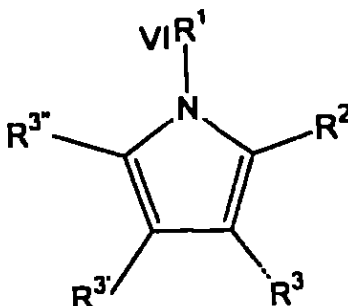
16 ~~89~~ ~~91~~

cloruro de ácido, en un solvente absoluto, para dar sales de iminio de la fórmula general V



V

y estas sales de iminio de la formula general V se hacen reaccionar sin ulterior purificación en solución con pirrol y/o compuestos de pirrol sustituidos de la fórmula general VI



VI

donde R^2 representa - H y los radicales R^1 , R^3 , $\text{R}^{3'}$, $\text{R}^{3''}$ y R^7 a R^{15} tiene el significado indicado para la fórmula general I, y las bases pirrólicas de Mannich de la fórmula general I así obtenidas se purifican mediante lavado y se aíslan según métodos usuales.

31. Procedimiento según la reivindicación 30, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos aromáticos aldehídicos y/o heteroaromáticos aldehídicos y/o alifáticos aldehídicos de la fórmula general II en un solvente orgánico, preferiblemente tolueno, con aminas secundarias según la fórmula III.
32. Procedimiento según la reivindicación 30 o 31, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos aromáticos aldehídicos y/o heteroaromáticos aldehídicos y/o alifáticos aldehídicos de la fórmula general II en presencia de carbonato de potasio o anhídrido bórico como base con aminas secundarias según la fórmula III.
33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 30 a 32, caracterizado porque los compuestos de amina de la fórmula general IV se hacen reaccionar con un cloruro de ácido para obtener sales de iminio de la fórmula general V.
34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 30 a 33, caracterizado porque los compuestos de amina de la fórmula general IV se hacen reaccionar en

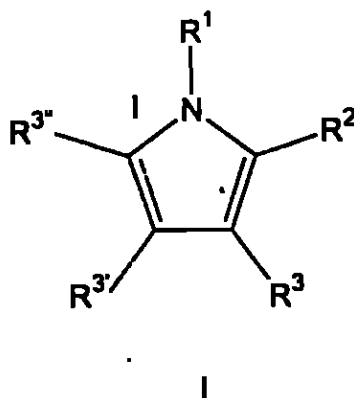
18
91

dietiléter absoluto para obtener sales de iminio de la fórmula general V.

35. Procedimiento según una de las reivindicaciones 30 a 34, caracterizado porque las sales de iminio de la fórmula general IV se hacen reaccionar en acetonitrilo con pirrol y/o compuestos de pirrol sustituidos.

36. Procedimiento según una de las reivindicaciones 30 a 35, caracterizado porque las bases pirrónicas de Mannich de la fórmula general I así obtenidas se purifican mediante lavado con acetona.

37. Medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una base pirrónica de Mannich sustituida de la fórmula general I



donde

199 63 174.3 00 097.382

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Hacieron fe. L. Arriaga de Herber

92

19

R^1 representa = H, un radical C_{1-10} -alquilo, un radical arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, un radical fenilo, furoilo, tiofeno o piridino sustituido o no sustituido o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos

R^2 , representa = $CH(R^4)N(R^5)(R^6)$

R^3 , $R^{3'}$, $R^{3''}$, que pueden ser iguales o diferentes, representan H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , SO_2NH_2 , NHR^7 , SR^8 , OR^9 , $CO(OR^{10})$, $CH_2CO(OR^{11})$, COR^{15} , un radical C_{1-10} -alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo, ligado a través de uno de un grupo C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente = H, un radical C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-2} -alquilenos,

R^4 representa = un radical arilo, un radical heteroarilo o un radical alquilo sin protón ácido en posición α , preferiblemente un radical fenilo, tiofeno o furfurilo sustituido o no sustituido o un radical C_{1-6} -alquilo sin protón ácido en posición α ,

R⁵, R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, representan un radical C₁₋₁₀-alquilo, un arilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquileno,

o R⁵ y R⁶ juntos representan = (CH₂)₂O(CH₂)₂ o (CH₂)_n con n = un número entero de 3 a 6,

R⁷ representa = H, COR¹², un radical C₁₋₁₀-alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquileno,

R⁸ representa = H, un C₁₋₁₀-alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de uno de un grupo C₁₋₆-alquilo, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquileno,

R⁹ representa = H, COR¹³, un radical C₁₋₁₀-alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo

21 94
96

ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

R¹⁰ representa = H, un C₁₋₁₀-alquilo, un radical arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

R¹¹ representa = H, un C₁₋₁₀-alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo, o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

R¹² representa = un radical C₁₋₁₀-alquilo, un arilo, un heteroarilo o o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

R¹³ representa = un radical C₁₋₁₀-alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un

95

2

radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

R¹⁴ representa = H, un radical C₁₋₁₀-alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

R¹⁵ representa = NHNH₂, NHR¹⁴, un radical C₁₋₁₀-alquilo, un arilo, un heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo, o un radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₂-alquilenos,

y/o sus enantiómeros, diastereómeros, bases o sales con ácidos fisiológicamente tolerables.

38. Medicamento según la reivindicación 37, caracterizado porque como sustancia activa contiene una mezcla de enantiómeros de al menos una base pirrólica de Mannich sustituida de la fórmula general I, conteniendo la mezcla los enantiómeros en proporciones no equimolares.

968

22

39. Medicamento según la reivindicación 38, caracterizado porque la proporción relativa de uno de los enantiómeros de la mezcla es de 5 a 45 mol-%, preferiblemente 10 a 40 mol-%, con relación a la mezcla de enantiómeros.
40. Medicamento según una de las reivindicaciones 37 a 39 para el tratamiento para combatir dolores y/o reacciones inflamatorias y/o reacciones alérgicas y/o abuso de drogas y/o abuso de alcohol y/o diarreas y/o gastritis y/o úlceras y/o enfermedades cardiovasculares y/o incontinencia urinaria y/o depresiones y/o estados de shock y/o migraña y/o narcolepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndrome hiperkinético. Tratamiento de dolores.
41. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para combatir dolores.
42. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias.

97 ~~98~~

24

43. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas.
44. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 41 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del abuso de drogas y/o alcohol.
45. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diarrea.
46. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la gastritis.
47. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de úlceras.
48. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación

199 63 174.3 00 097.382

LUZ ARRIAGA DE BERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

Resolucion No. 12.111 - 1994

98
100

de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

49. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria.
50. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.
51. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de shock.
52. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de migraña.
53. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de narcolepsia.

54. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de sobrepeso.
55. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma.
56. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma
57. Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síndrome hiperkinético.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 26 de enero 2001

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA DE LINGÜA OFICIAL
Resolución No. 005 de 1997



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 63 174.3

Anmeldetag: 27. Dezember 1999

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Substituierte Pyrrol-Mannichbasen

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 29. Dezember 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wohlmacht

Substituierte Pyrrol-Mannichbasen

Die Erfindung betrifft substituierte Pyrrol-Mannichbasen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Es besteht ein weltweiter Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opioide, wie z.B. das Morphin, sind bei der Therapie starker bis sehr starker Schmerzen wirksam. Als unerwünschte Begleiterscheinungen weisen sie jedoch unter anderem Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation sowie eine Toleranzentwicklung auf.

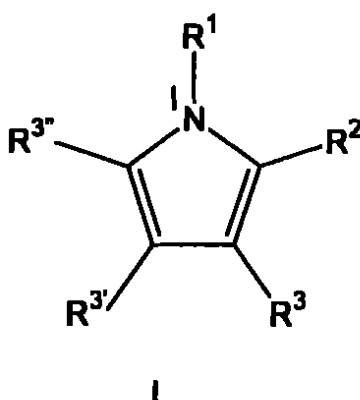
Tramadolhydrochlorid - (1RS, 2RS) - 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol - nimmt unter den zentral wirksamen Analgetika eine Sonderstellung ein, da dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opioide bekannten Nebenwirkungen hervorruft. (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 33 (1993)). Nach weiteren schmerzhemmenden Mitteln wird weltweit geforscht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als Wirkstoffe in Arzneimitteln eignen.

Diese Wirkstoffe sollen sich insbesondere zur Schmerztherapie und zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Diarrhoe, Gastritis, Ulcera, kardiovaskulären Erkrankungen, Harninkontinenz, Depressionen, Schockzuständen, Migräne, Narkolepsie,

Übergewicht, Asthma, Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom eignen. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung substituierter Pyrrol-Mannichbasen der nachstehenden allgemeinen Formel I gelöst, die eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen, und die sich darüber hinaus zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Diarrhoe, Gastritis, Ulcera, kardiovaskulären Erkrankungen, Harninkontinenz, Depressionen, Schockzuständen, Migräne, Narkolepsie, Übergewicht, Asthma, Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom eignen.

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte Pyrrol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I,



worin

R^1 = H, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkyl-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest, einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl-, Furoyl-, Thiophen- oder Pyridin-Rest oder einen über eine C_{1-2} -Alkyl-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^2 = CH(R^4)N(R^5)(R^6)$ bedeutet,

R^3 , R^3' , R^3'' , gleich oder verschieden, = H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , SO_2NH_2 , NHR^7 , SR^8 , OR^9 , $CO(OR^{10})$, $CH_2CO(OR^{11})$, COR^{15} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkyl-Gruppe gebundenen Aryl- oder

Heteroaryl-Rest, vorzugsweise = H, einen C₁₋₆-Alkyl-Rest oder einen über eine C₁₋₂-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R⁴ = einen Aryl-Rest, einen Heteroaryl-Rest oder einen Alkyl-Rest ohne ein acides Proton in α-Stellung, vorzugsweise einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl-, Thiophen- oder Furfuryl-Rest oder einen C₁₋₆-Alkyl-Rest ohne ein acides Proton in α-Stellung bedeutet,

R⁵, R⁶, gleich oder verschieden, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl oder einen über eine C₁₋₂-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten

oder R⁵ und R⁶ zusammen = (CH₂)₂O(CH₂)₂ oder (CH₂)_n mit n = eine ganze Zahl von 3 bis 6 bedeuten,

R⁷ = H, COR¹², einen C₁₋₁₀-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl-, einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl- oder einen über eine C₁₋₂-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R⁸ = H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl- oder einen über eine C₁₋₂-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R⁹ = H, COR¹³, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl- oder einen über eine C₁₋₂-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R¹⁰ = H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl- oder einen über eine C₁₋₂-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{11} = H, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,
 R^{12} = einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{13} = einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{14} = H, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{15} = $NHNH_2$, NHR^{14} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren,

wobei das Racemat der Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die Reste R^1 , R^3 , R^7 und R^8 jeweils = H, der Rest $R^2 = CH(R^4)N(R^5)(R^6)$, der Rest R^4 einen Phenyl-Rest und die Reste R^5 und R^6 jeweils = CH_3 bedeuten,

ausgenommen ist.

Unter Alkyl-Resten werden auch mindestens einfach, vorzugsweise mit Halogen und/oder einem OH-Rest, besonders bevorzugt mit F und/oder einem OH-Rest, substituierte Kohlenwasserstoffe verstanden. Enthalten diese mehr als einen Substituenten, so können diese Substituenten gleich oder verschieden sein. Die

165
107

Kohlenwasserstoffe können verzweigt, unverzweigt oder cyclisch sein.

Vorzugsweise sind die Alkyl-Reste Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Heptyl, Nonyl oder Decanyl.

Unter einem Aryl-Rest werden auch mindestens einfach, mit einem OH-, einem Halogen-, vorzugsweise F, Br oder Cl, einem CF_3 -, einem C_{1-6} -Alkyl-, einem C_{1-6} -Alkoxy- oder einem Phenyl-Rest substituierte Phenyl- oder Naphthyl-Reste verstanden. Die unsubstituierten oder substituierten Phenyl-Reste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein. Vorzugsweise sind die Aryl-Reste 2-, 3-, 4-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 4-Cyanophenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-, 3-, 4-Fluorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-,3-,4-Methylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 2-,4-Trifluormethylphenyl oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden aromatische Verbindungen verstanden, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, besonders bevorzugt Stickstoff und/oder Sauerstoff aufweisen. Ganz besonders bevorzugt ist der Heteroaryl-Rest ein substituiertes oder unsubstituiertes Pyrrolyl-, Furfuryl-, Pyridin oder Thiophen-Rest.

Besonders bevorzugt sind folgende substituierte Pyrrol-Mannichbasen:

4-[(2-Methoxyphenyl)-(1-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-morpholin

4-[[1-(2-Fluorophenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-(2-methoxyphenyl)-methyl]-morpholin

1-[(1-Furan-2-yl)-1H-pyrrol-2-yl]-(2-methoxyphenyl)-methyl]-piperidin

2-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1-phenyl-1H-pyrrol

4-(2-[(2-Methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-pyrrol-1-ylmethyl)-pyridin

1-(4-Fluorophenyl)-2-[(2-methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1H-pyrrol

[(1-Ethyl-1H-pyrrol-2-yl)-(2-methoxyphenyl)-methyl]-dimethylamin

3-{2-[Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl]-pyrrol-1-yl}-propionitril

Dimethyl-[phenyl-(1-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-amin

2-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-pyrrol-1-yl]-phenylamin

[(1-Benzyl-1H-pyrrol-2-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

2-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

[(1-tert-Butyl-1H-pyrrol-2-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

2-[2-(Pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)-pyrrol-1-yl]-phenylamin

1-Methyl-2-(phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-pyrrol

Dimethyl-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-phenylmethyl]-amin

2-[2-(Piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

2-[2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

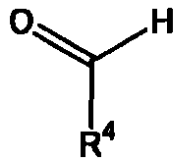
2-[2-(Phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

2-[2-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

2-[2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid.

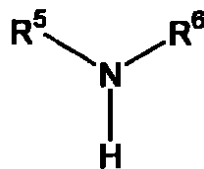
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I, die dadurch gekennzeichnet sind, daß man

aromatische Aldehydverbindungen, heteroaromatische Aldehydverbindungen und/oder aliphatische Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II,



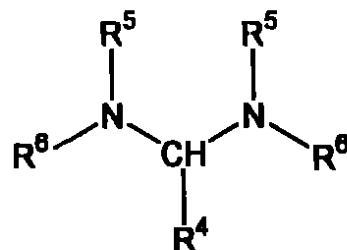
II

worin R^4 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, in Lösung, vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Toluol, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat oder Borsäureanhydrid, bei einer Temperatur von vorzugsweise -10°C bis $+110^\circ\text{C}$ mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III,



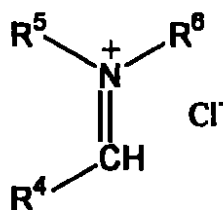
III

in denen R^5 und R^6 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, zu Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV



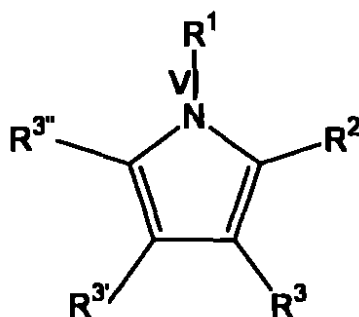
IV

umsetzt, und diese Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV ohne weitere Aufreinigung mit Säurechloriden, vorzugsweise mit Acetylchlorid, in absolutem Lösungsmittel, vorzugsweise in Diethylether zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V



V

umsetzt, und diese Iminiumsalze der allgemeinen Formel V ohne weitere Aufreinigung in Lösung, vorzugsweise in Acetonitril, mit Pyrrol und/oder substituierten Pyrrolverbindungen der allgemeinen Formel VI,



worin $\text{R}^2 = \text{H}$ bedeutet und die Reste R^1 , R^3 , $\text{R}^{3'}$, $\text{R}^{3''}$ und R^7 bis R^{15} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, zu den erfindungsgemäßen Pyrrol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I umsetzt, und die so erhaltenen Pyrrol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I durch Waschen, vorzugsweise durch Waschen mit Aceton reinigt und nach den üblichen Methoden isoliert.

Vorzugsweise erfolgt die Synthese der erfindungsgemäßen substituierten Pyrrol-Mannichbasen auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark gemäß Figur 1 und Figur 2, wie untenstehend beschrieben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in einer dem Fachmann an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt erfolgt die Salzbildung mit Trimethylchlorsilan in Methylethylketon.

Die erfindungsgemäßen substituierten Pyrrol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und stellen daher geeignete pharmazeutische Wirkstoffe dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher auch Arzneimittel, die als Wirkstoff wenigstens eine substituierte Pyrrol-Mannichbase der allgemeinen Formel I und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Vorzugsweise kann das Arzneimittel als Wirkstoff auch ein Gemisch aus Enantiomeren wenigstens einer substituierten Pyrrol-Mannichbase der allgemeinen Formel I enthalten, wobei das Gemisch die Enantiomere vorzugsweise nicht in äquimolaren Mengen aufweist. Besonders bevorzugt beträgt der relative Anteil eines der Enantiomere 5 bis 45 Mol-%, ganz besonders bevorzugt 10 bis 40 Mol-%, bezogen auf das Gemisch der Enantiomere.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel zur Behandlung/Bekämpfung von Schmerzen und/oder inflammatorischen Reaktionen und/oder allergischen Reaktionen und/oder Drogenmißbrauch und/oder Alkoholmißbrauch und/oder Diarrhoe und/oder Gastritis und/oder Ulcera und/oder kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Depressionen und/oder Schockzuständen und/oder Migräne und/oder Narkolepsie und/oder Übergewicht und/oder Asthma und/oder Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom eingesetzt.

Die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Pyrrol-Mannichbase der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Bekämpfung von Schmerzen und/oder inflammatorischen Reaktionen und/oder allergischen Reaktionen und/oder Drogenmißbrauch und/oder Alkoholmißbrauch und/oder Diarrhoe und/oder Gastritis und/oder Ulcera und/oder kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Depressionen und/oder Schockzuständen und/oder Migräne und/oder Narkolepsie und/oder Übergewicht und/oder Asthma und/oder Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einer substituierten Pyrrol-Mannichbase der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich die Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays.

Die erfindungsgemäßen Pyrrol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mittel, stellen geeignete perkutane Applikationszubereitungen dar. Aus oralen oder perkutanen Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freigesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung.

111
H**Beispiele:**

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Allgemeine Synthesevorschriften zur Herstellung von Aminoaldehyden der allgemeinen Formel IV:**Allgemeine Synthesevorschrift 1:**

Zu 2,7 Äquivalenten einer 40%-igen Lösung des jeweiligen sekundären Amins mit der allgemeinen Formel III wurden langsam unter Rühren bei 20°C 1,0 Äquivalente der jeweiligen aromatischen, heteroaromatischen und/oder aliphatischen Aldehydverbindung der allgemeinen Formel II getropft. Dann wurde die Lösung weitere 30 Minuten bei einer Temperatur von 80°C nachgerührt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 0,57 Äquivalenten Kaliumcarbonat versetzt. Hierbei bildeten sich zwei Phasen, die voneinander getrennt wurden, wobei die wässrige Phase dreimal mit jeweils 100 ml Essigester extrahiert wurde. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltenen Aminoaldehyde der allgemeinen Formel IV wurden dann ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

Allgemeine Synthesevorschrift 2:

Zu einer Lösung von 1,0 Äquivalenten der jeweiligen aromatischen, heteroaromatischen und/oder aliphatischen Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II in 80 ml absolutem Toluol wurden 1,6 Äquivalente Borsäureanhydrid gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von 2,4 Äquivalenten eines sekundären Amins der allgemeinen Formel III in 85 ml absolutem Toluol unter starkem Rühren zugegeben. Das Starten der Reaktion ließ sich an einem deutlichen Temperaturanstieg erkennen. Dann wurde die Reaktionslösung für weitere zwei Stunden bei einer Temperatur von 45 bis 50°C nachgerührt. Nach dem Abkühlen

auf Raumtemperatur wurde das überschüssige Borsäureanhydrid abgetrennt und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltenen Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV wurden ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

Allgemeine Synthesevorschrift zur Synthese von Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V:

Allgemeine Synthesevorschrift 3:

Eine Lösung von 1,0 Äquivalenten Acetylchlorid in absolutem Diethylether wurde langsam unter Rühren zu 1,0 Äquivalenten einer eisgekühlten Lösung bzw. Suspension der nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 oder 2 hergestellten Aminoalverbindung der allgemeinen Formel IV getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei ca. 20 °C nachgerührt. Hierbei entstand ein Niederschlag, der unter Stickstoff abgesaugt und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde. Die so erhaltenen Iminiumsalze der allgemeinen Formel V wurden ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

Allgemeine Synthesevorschrift zur Synthese von Pyrrol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I:

Allgemeine Synthesevorschrift 4:

Die Synthese der erfindungsgemäßen Pyrrol-Mannichbasen erfolgte auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark gemäß Figur 1 bzw. Figur 2:

Dabei umfaßt Figur 1 eine Capper-Station (Ziff. 1) zum Verschließen der Reaktionsröhrchen, einen Roboter 1 (Ziff. 2) und einen Roboter 2 (Ziff. 3), wobei der Roboter 1 die Reaktionsröhrchen bewegt und der Roboter 2 die Reagenzien in die Reaktionsröhrchen pipettiert, einen temperierbaren Reaktorblock (Ziff. 4), Rührblöcke (Ziff. 5) und eine Filtrationsstation (Ziff. 6), in der die Reaktionslösung abfiltriert wird.

Figur 2 umfaßt ebenfalls einen Roboter 1 (Ziff. 1) und einen Roboter 2 (Ziff. 2), wobei beide Roboter die Gefäße mit den Reaktionsprodukten auf die verschiedenen Stationen bringen, auf denen die Syntheseprodukte aus der automatischen Syntheseanlage gemäß Figur 1 aufgearbeitet werden.

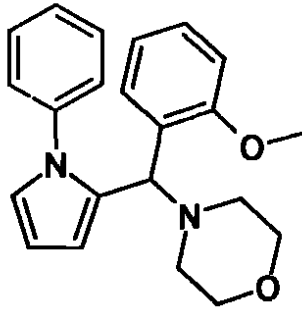
Dabei werden die Syntheseprodukte auf einem Vortexer (Ziff. 3) mit Aceton versetzt, in einem Spin Reaktor (Ziff. 4) durchmischt und das Aceton anschließend abdekantiert.

Zur Synthese wurde ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde manuell mit einem Rührer versehen und auf der Capper-Station (Ziff. 1) gemäß Figur 1 mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde von Roboter 1 (Ziff. 2) in den auf 0°C temperierten Reaktorblock gestellt. Roboter 2 (Ziff. 3) pipettierte nacheinander folgende Reagenzien hinzu:

- 1.) 1 ml einer 0,1 M Lösung von Pyrrol oder einer substituierten Pyrrolverbindung der allgemeinen Formel VI in Acetonitril
- 2.) 1,2 ml einer 0,1 M Lösung eines Iminiumsalzes der allgemeinen Formel V in Acetonitril

Die Iminiumsalze wurden zuvor wie in den nachfolgenden Beispielen angegeben hergestellt. Das Reaktionsgemisch wurde im Anschluss bei 18°C in einem der Rührblöcke (Ziff. 5) 960 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an der Filtrationsstation (Ziff. 6) abfiltriert.

Zunächst wurde in einer Vakuumzentrifuge das Lösungsmittel entfernt. Das Rack mit den Röhrchen wurde anschließend manuell auf einen Vortexer (Ziff. 3) gemäß Figur 2 gestellt. Dort wurde das Reaktionsgemisch mit 2 ml Aceton versetzt. Im Spinreaktor (Ziff. 4) wurde 10 Minuten lang gründlich gemischt und schließlich das Aceton abdekantiert. Dieser Prozess wurde weitere dreimal durchgeführt und abschließend wurde in einer Vakuumzentrifuge das Lösungsmittel entfernt.

Beispiel 1:**4-[(2-Methoxyphenyl)-(1-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-morpholin****1. Stufe****4-(2-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid**

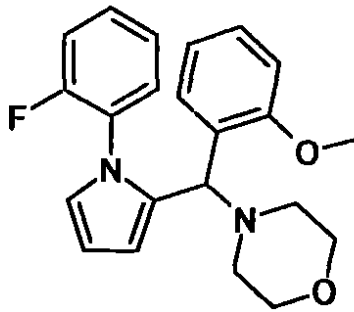
Die Umsetzung von 18,8 ml (0,216 mol) Morpholin und 12,4 g (0,09 mol) 2-Methoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 5,3 ml (0,110 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 7,61 g (entsprechend 38 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 4-(2-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid.

2. Stufe**4-[(2-Methoxyphenyl)-(1-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-morpholin**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Phenyl-1H-pyrrol und 4-(2-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

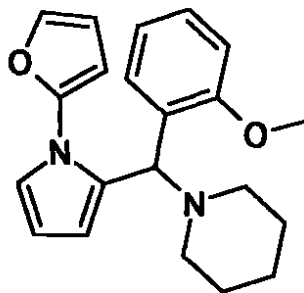
MS (EI) m/z: 262.4 (M⁺).

Beispiel 2:**4-[[1-(2-Fluorophenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-(2-methoxyphenyl)-methyl]-morpholin**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-(2-Fluorophenyl)-1H-pyrrol und 4-(2-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid, welches gemäß Beispiel 1 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 280.3 (M^+).

Beispiel 3:**1-[(1-Furan-2-yl-1H-pyrrol-2-yl)-(2-methoxyphenyl)-methyl]-piperidin****1. Stufe**

1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid

116
119

Die Umsetzung von 18,4 g (0,216 mol) Piperidin und 25,9 g (0,090 mol) 2-Methoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 5,3 ml (0,11 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 13,4 g (entsprechend 62 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

2. Stufe

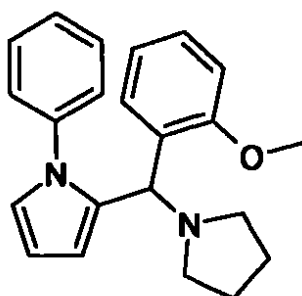
1-[(1-Furan-2-yl-1H-pyrrol-2-yl)-(2-methoxyphenyl)-methyl]-piperidin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Furan-2-yl-1H-pyrrol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 351.1, 266.3 (M⁺).

Beispiel 4:



2-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1-phenyl-1H-pyrrol

1. Stufe

1-(2-Methoxy-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid

Die Umsetzung von 6,9 ml (0,084 mol) Pyrrolidin und 4,8 g (0,035 mol) 2-Methoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 2,1 ml (0,035 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen

117
110

Synthesevorschrift 3 ergaben 6,2 g (entsprechend 78 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Methoxy-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid.

2. Stufe

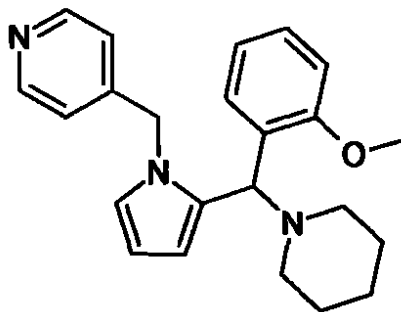
2-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1-phenyl-1H-pyrrrol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Phenyl-1H-pyrrrol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)pyrrolidinium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 333.0, 262.4 (M⁺).

Beispiel 5:

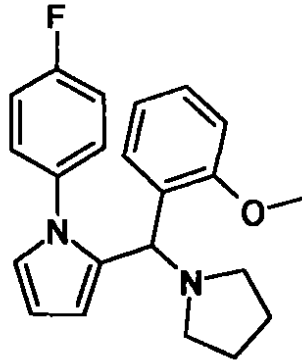


4-{2-[(2-Methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-pyrrol-1-yl-methyl}-pyridin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 4-Pyrrol-1-yl-methyl-pyridin und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-piperidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 3 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

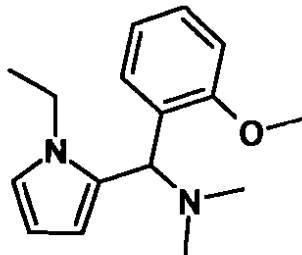
MS (EI) m/z: 362.1, 277.4 (M⁺).

Beispiel 6:**1-(4-Fluorophenyl)-2-[(2-methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1H-pyrrol**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-(4-Fluorophenyl)-1H-pyrrol und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 4 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 348.5, 280.4 (M⁺).

Beispiel 7:**[(1-Ethyl-1H-pyrrol-2-yl)-(2-methoxyphenyl)-methyl]-dimethylamin****1. Stufe****(2-Methoxy-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid**

Die Umsetzung von 17,0 ml (0,135 mol) Dimethylaminlösung und 6,8 g (0,050 mol) 2-Methoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 1 und nachfolgende Reaktion mit 3,0 ml (0,050 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 4,8 g (entsprechend 48 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 2-Methoxy-benzyliden-dimethyl-ammonium-chlorid.

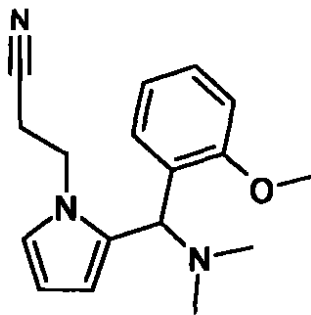
2. Stufe

[(1-Ethyl-1H-pyrrol-2-yl)-(2-methoxyphenyl)-methyl]-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Ethyl-1H-pyrrol und (2-Methoxy-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 214.5 (M⁺).

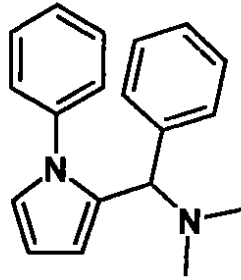
Beispiel 8:

3-{2-[Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl]-pyrrol-1-yl}-propionitril

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 3-Pyrrol-1-yl-propionitril und (2-Methoxy-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid, welches gemäß Beispiel 7 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 209.4 (M⁺).

Beispiel 9:**Dimethyl-[phenyl-(1-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-amin****1. Stufe****Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid**

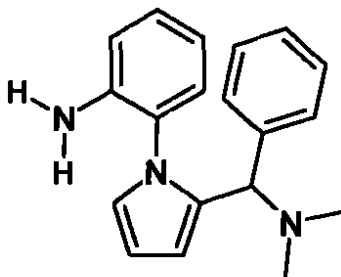
Die Umsetzung von 32,0 ml (0,213 mol) Dimethylaminlösung und 8,0 ml (0,079 mol) Benzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 1 und nachfolgende Reaktion mit 4,7 ml (0,079 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 9,5 g (entsprechend 70,7 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid.

2. Stufe**Dimethyl-[phenyl-(1-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-amin**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Phenyl-1-H-pyrrol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

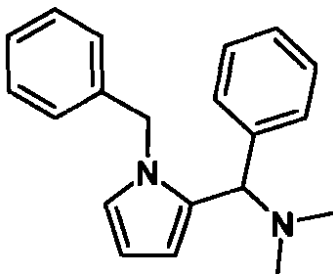
MS (EI) m/z: 232.4 (M⁺).

Beispiel 10:**2-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-pyrrol-1-yl]-phenylamin**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Pyrrol-1-yl-phenylamin und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 9 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 245.5 (M^+).

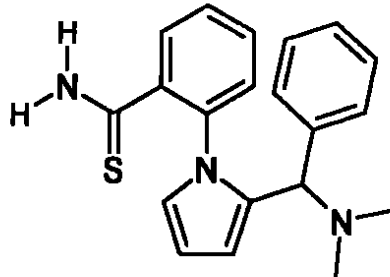
Beispiel 11:**[(1-Benzyl-1H-pyrrol-2-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Benzyl-1H-pyrrol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 9 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 247.4, 204.0 (M').

Beispiel 12:



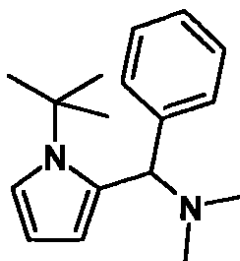
2-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Pyrrol-1-yl-thiobenzamid und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 9 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 335.9 (M').

Beispiel 13:



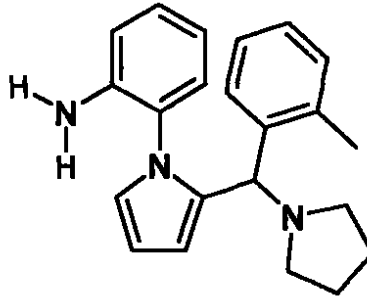
[(1-tert-Butyl-1H-pyrrol-2-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-tert-Butyl-1H-pyrrol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 9 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 296.3 (M^+).

Beispiel 14:



2-[2-(Pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)-pyrrol-1-yl]-phenylamin

1. Stufe

1-(2-Methyl-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid

Die Umsetzung von 8,2 ml (0,100 mol) Pyrrolidin und 7,0 g (0,050 mol) 2-Methylbenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 3,9 g (0,050 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 6,6 g (entsprechend 63 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Methyl-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid.

2. Stufe

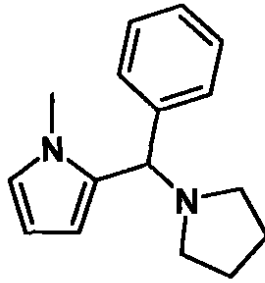
2-[2-(Pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)-pyrrol-1-yl]-phenylamin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Pyrrol-1-yl-phenylamin und 1-(2-Methyl-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 261.4 (M^+).

Beispiel 15:



1-Methyl-2-(phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-pyrrol

1. Stufe

1-Benzyliden-pyrrolidinium-chlorid

Die Umsetzung von 16,4 ml (0,200 mol) Pyrrolidin und 10,1 ml (0,100 mol) Benzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 6,0 ml (0,100 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 14,1 g (entsprechend 72 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-Benzyliden-pyrrolidinium-chlorid.

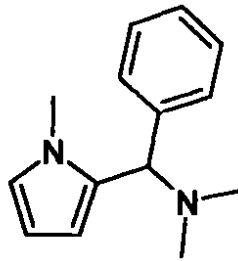
2. Stufe

1-Methyl-2-(phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-pyrrol

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Methyl-1H-pyrrol und 1-Benzyliden-pyrrolidinium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 240.9 (M⁺).

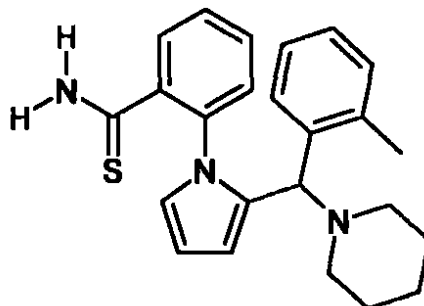
Beispiel 16:

Dimethyl-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-phenylmethyl]-amin

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 1-Methyl-1H-pyrrol und Benzyliden-dimethyl-ammoniumchlorid, welches gemäß Beispiel 9 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 214.3(M⁺).

Beispiel 17:

2-[2-(Piperidin-1-yl)-o-tolylmethyl]-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

1. Stufe

1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid

Die Umsetzung von 9,5 ml (0,096 mol) Piperidin und 4,7 ml (0,040 mol) 2-Methylbenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende

Reaktion mit 2,4 ml (0,040 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 5,8 g (entsprechend 65 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

2. Stufe

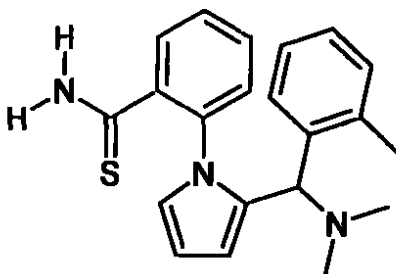
2-[2-(Piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Pyrrol-1-yl-thiobenzamid und 1-(2-Methyl-benzyliden)-piperidinium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 305.4, 275.5 (M⁺).

Beispiel 18:



2-[2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

1. Stufe

Dimethyl-(2-methyl-benzyliden)-ammonium-chlorid

Die Umsetzung von 14,0 ml (0,108 mol) Dimethylaminlösung und 4,6 ml (0,040 mol) 2-Methylbenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 1 und nachfolgende Reaktion mit 2,4 ml (0,040 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 5,3 g (entsprechend 73 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an Dimethyl-(2-methyl-benzyliden)-ammonium-chlorid.

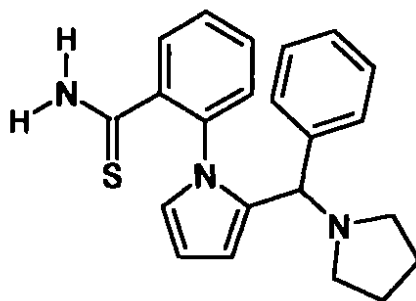
127/20

2. Stufe**2-[2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Pyrrol-1-yl-thiobenzamid und Dimethyl-(2-methyl-benzyliden)-ammonium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 351.1, 305.4 (M').

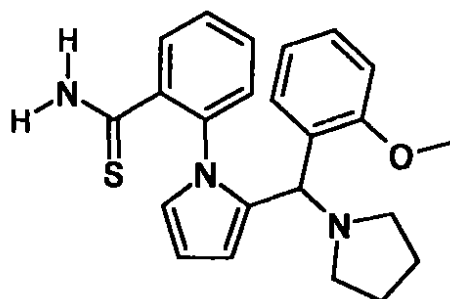
Beispiel 19:**2-[2-(Phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Pyrrol-1-yl-thiobenzamid und 1-Benzyliden-pyrrolidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 15 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 361.9, 291.2 (M').

Beispiel 20:



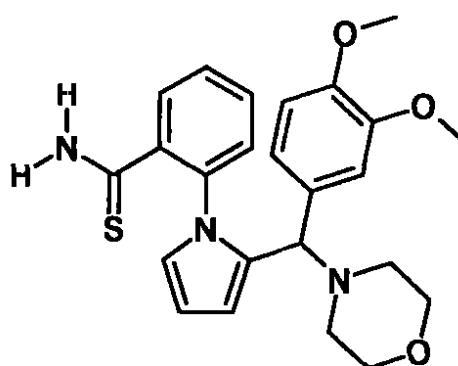
2-{2-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-pyrrol-1-yl}-thiobenzamid

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Pyrrol-1-yl-thiobenzamid und 1-(2-Methoxy-benzyliden)-pyrrolidinium-chlorid, welches gemäß Beispiel 4 hergestellt worden ist.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 392. 321.3 (M⁺).

Beispiel 21:



2-{2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-pyrrol-1-yl}-thiobenzamid

1. Stufe**4-(2,3-Dimethoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid**

Die Umsetzung von 7,3 ml (0,084 mol) Morpholin und 5,8 g (0,035 mol) 2,3-Dimethoxybenzaldehyd gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 2 und nachfolgende Reaktion mit 2,1 ml (0,035 mol) Acetylchlorid gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 3 ergaben 5,6 g (entsprechend 59 % der theoretisch berechneten Ausbeute) an 4-(2,3-Dimethoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid.

2. Stufe**2-{2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-pyrrol-1-yl}-thiobenzamid**

Die Herstellung erfolgte gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift 4 aus 2-Pyrrol-1-yl-thiobenzamid und 4-(2,3-Dimethoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 437.53, 407.8, 351.3 (M⁺).

Pharmakologische Untersuchungen:

1.) In vitro-Tests

Die breite Austestung der erfindungsgemäßen Pyrrol-Mannichbasen auf ihre Wirksamkeit erfolgte nach den üblichen High Throughput Screening Methoden, wie sie in John P. Devlin, High Throughput Screening, 1997, Marcel Dekker Inc. beschrieben sind. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten somit als Teil der Offenbarung.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Pyrrol-Mannichbasen wird insbesondere durch die Affinität zur N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA) Rezeptorfamilie, zu α -adrenergen Rezeptoren und opioiden Rezeptoren bestimmt.

2.) Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Die vertiefte Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25-30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhielten.

Alle Substanzen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die Hemmung der Writhingreaktionen durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

13138

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Writhingreaktion behan. Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

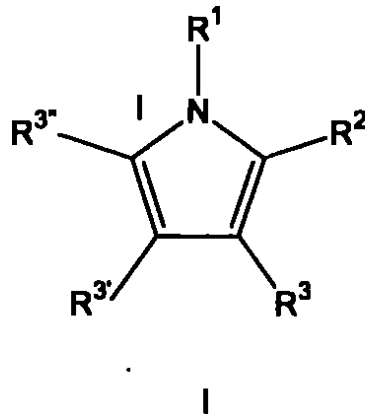
Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine analgetische Wirkung.

Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle1: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Beispiel Nr.	Hemmung der Writhingreaktion in %
15	87
16	17

133/5

Patentansprüche:**1. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I,**

worin

R^1 = H, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

R^2 = $CH(R^4)N(R^5)(R^6)$ bedeutet,

R^3 , R^3' , R^3'' , gleich oder verschieden, H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , SO_2NH_2 , NHR^7 , SR^8 , OR^9 , $CO(OR^{10})$, $CH_2CO(OR^{11})$, COR^{12} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

R^4 = einen Aryl-Rest, einen Heteroaryl-Rest oder einen Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung bedeutet,

R^5 , R^6 , gleich oder verschieden, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten

oder R^5 und R^6 zusammen = $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ oder $(CH_2)_n$ mit n = eine ganze Zahl von 3 bis 6 bedeuten,

133
176

$R^7 = H, COR^{12}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^8 = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^9 = H, COR^{13}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{10} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{11} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{12} =$ einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{13} =$ einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{14} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

$R^{15} = NHNH_2, NHR^{14}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeutet,

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren,

wobei das Racemat der Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die Reste R^1, R^3, R^7 und R^8 jeweils = H, der Rest $R^2 = CH(R^4)N(R^5)(R^6)$, der Rest $R^4 =$ einen Phenyl-Rest und die Reste R^5 und R^6 jeweils = CH_3 bedeuten,

13498

ausgenommen ist.

2. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^1 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^2 bis R^{15} sowie R^3 und R^3 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
3. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^1 für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^2 bis R^{15} sowie R^3 und R^3 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
4. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^1 für einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl-, Furoyl-, Thiophen- oder Pyridin-Rest steht und die Reste R^2 bis R^{15} sowie R^3 und R^3 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
5. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^3 , R^3 oder R^3 für H steht und die jeweils übrigen Reste R^3 , R^3 oder R^3 und R^4 bis R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
6. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^3 , R^3 oder R^3 für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht und die jeweils übrigen Reste R^3 , R^3 oder R^3 und R^4 bis R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
7. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R^3 , R^3 oder R^3 für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die jeweils übrigen Reste R^3 , R^3 oder R^3 und R^4 bis R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
8. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^4 für einen substituierten oder

135

unsubstituierten Phenyl-Rest, Thiophen-Rest, Furfuryl-Rest oder einen C₁₋₆-Alkyl-Rest ohne acides Proton in α -Stellung steht und die Reste R⁵ bis R¹⁵ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

9. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R⁵ und R⁶ für einen C₁₋₆-Alkyl-Rest steht und der jeweils andere Rest R⁵ oder R⁶ und die Reste R⁷ bis R¹⁵ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
10. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens einer der Reste R⁵ und R⁶ für einen über eine C₁₋₂-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und der jeweils andere Rest R⁵ oder R⁶ und die Reste R⁷ bis R¹⁵ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
11. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R⁷ für einen C₁₋₆-Alkyl-Rest steht und die Reste R⁸ bis R¹⁵ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
12. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R⁷ für einen über eine C₁₋₂-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R⁸ bis R¹⁵ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
13. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R⁸ für einen C₁₋₆-Alkyl-Rest steht und die Reste R⁹ bis R¹⁵ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
14. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R⁸ für einen über eine C₁₋₂-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R⁹ bis R¹⁵ die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

136

15. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^9 für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{10} bis R^{16} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
16. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^9 für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{10} bis R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
17. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{10} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{11} bis R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
18. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{10} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{11} bis R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
19. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{11} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{12} bis R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
20. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{11} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{12} bis R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
21. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{12} für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{13} bis R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
22. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{12} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-

td
137

Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{13} bis R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

23. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{13} für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht und die Reste R^{14} und R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

24. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{13} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die Reste R^{14} und R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

25. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{14} für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht und der Rest R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

26. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{14} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und der Rest R^{15} die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

27. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{15} für einen C_{1-8} -Alkyl-Rest steht.

28. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^{15} für einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht.

29. Substituierte Pyrrol-Mannichbasen gemäß Anspruch 1:

4-[(2-Methoxyphenyl)-(1-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-morpholin

4-[[1-(2-Fluorophenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-(2-methoxyphenyl)-methyl]-morpholin

1-[(1-Furan-2-yl-1H-pyrrol-2-yl)-(2-methoxyphenyl)-methyl]-piperidin

2-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1-phenyl-1H-pyrrol

4-{2-[(2-Methoxyphenyl)-piperidin-1-yl-methyl]-pyrrol-1-yl-methyl}-pyridin

1¹⁵-[4-Fluorophenyl]-2-[(2-methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-1H-pyrrol

[(1-Ethyl-1H-pyrrol-2-yl)-(2-methoxyphenyl)-methyl]-dimethylamin

3-{2-[Dimethylamino-(2-methoxyphenyl)-methyl]-pyrrol-1-yl}-propionitril

Dimethyl-[phenyl-(1-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-amin

2-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-pyrrol-1-yl]-phenylamin

[(1-Benzyl-1H-pyrrol-2-yl)-phenyl-methyl]-dimethylamin

2-[2-(Dimethylaminophenylmethyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

[(1-tert-Butyl-1H-pyrrol-2-yl)-phenylmethyl]-dimethylamin

2-[2-(Pyrrolidin-1-yl-o-tolylmethyl)-pyrrol-1-yl]-phenylamin

1-Methyl-2-(phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-1H-pyrrol

Dimethyl-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-phenylmethyl]-amin

2-[2-(Piperidin-1-yl-o-tolylmethyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

2-[2-(Dimethylamino-o-tolylmethyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

H
(31)

2-[2-(Phenylpyrrolidin-1-yl-methyl)-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

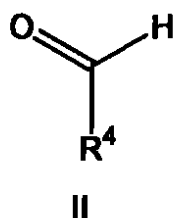
2-[2-[(2-Methoxyphenyl)-pyrrolidin-1-yl-methyl]-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid

2-[2-[(3,4-Dimethoxyphenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-pyrrol-1-yl]-thiobenzamid.

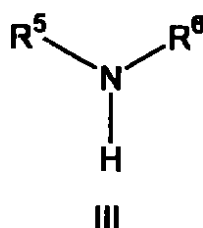
30. Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß man

aromatische Aldehydverbindungen und/oder heteroaromatische

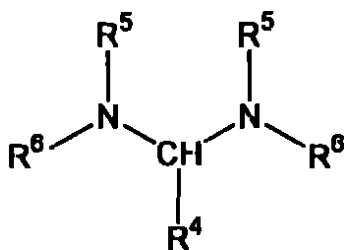
Aldehydverbindungen und/oder aliphatische Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II,



worin R^4 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, in Lösung in Gegenwart einer Base bei einer Temperatur von vorzugsweise $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III,

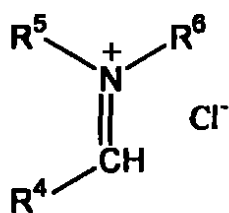


in denen R^5 und R^6 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, zu Aminalverbindungen der allgemeinen Formel IV



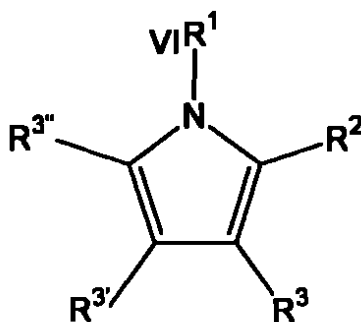
IV

umsetzt, und diese Aminalverbindungen der allgemeinen Formel IV ohne weitere Aufreinigung mit Säurechloriden in absolutem Lösungsmittel zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V



V

umsetzt, und diese Iminiumsalze der allgemeinen Formel V ohne weitere Aufreinigung in Lösung mit Pyrrol und/oder substituierten Pyrrolverbindungen der allgemeinen Formel VI,



VI

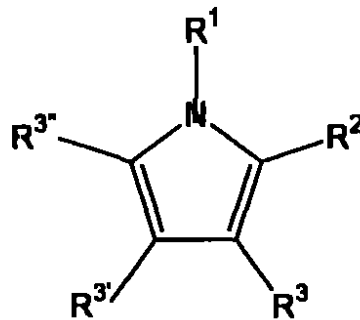
worin $\text{R}^2 = \text{H}$ bedeutet und die Reste R^1 , R^3 , $\text{R}^{3'}$, $\text{R}^{3''}$ und R^7 bis R^{15} die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt, und die so

erhaltenen Pyrrol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I durch Waschen reinigt und nach den üblichen Methoden isoliert.

31. Verfahren gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die aromatischen Aldehydverbindungen und/oder heteroaromatischen Aldehydverbindungen und/oder aliphatischen Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Toluol mit den sekundären Aminen der allgemeinen Formel III umgesetzt werden.
32. Verfahren gemäß Anspruch 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, daß die aromatischen Aldehydverbindungen und/oder heteroaromatischen Aldehydverbindungen und/oder aliphatischen Aldehydverbindungen der allgemeinen Formel II in Gegenwart von Kaliumcarbonat oder Borsäureanhydrid als Base mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel III umgesetzt werden.
33. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 30 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV mit Acetylchlorid zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V umgesetzt werden.
34. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 30 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminoalverbindungen der allgemeinen Formel IV in absolutem Diethylether zu Iminiumsalzen der allgemeinen Formel V umgesetzt werden.
35. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 30 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Iminiumsalze der allgemeinen Formel V in Acetonitril mit Pyrrol und/oder substituierten Pyrrolverbindungen umgesetzt werden.
36. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 30 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß die erhaltenen Pyrrol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I durch Waschen mit Aceton gereinigt werden.

142

37. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine substituierte Pyrrol-Mannichbasen der allgemeinen Formel I,



I

worin

R^1 = H, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-Rest, einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl-, Furoyl-, Thiophen- oder Pyridin-Rest oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^2 = $CH(R^4)N(R^5)(R^6)$ bedeutet,

R^3 , R^3' , R^3'' , gleich oder verschieden, = H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , SO_2NH_2 , NHR^7 , SR^8 , OR^8 , $CO(OR^{10})$, $CH_2CO(OR^{11})$, COR^{15} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise = H, einen C_{1-6} -Alkyl-Rest oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^4 = einen Aryl-Rest, einen Heteroaryl-Rest oder einen Alkyl-Rest ohne ein acides Proton in α -Stellung, vorzugsweise einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl-, Thiophen- oder Furfuryl-Rest oder einen C_{1-6} -Alkyl-Rest ohne ein acides Proton in α -Stellung bedeutet,

143

R^5, R^6 , gleich oder verschieden, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeuten

oder R^5 und R^6 zusammen = $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ oder $(CH_2)_n$ mit n = eine ganze Zahl von 3 bis 6 bedeuten,

$R^7 = H, COR^{12}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl-, einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen

C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^8 = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^9 = H, COR^{13}$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{10} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

$R^{11} = H$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{12} = einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{13} = einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{14} = H, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet,

R^{15} = $NHNH_2$, NHR^{14} , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-8} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl- oder einen über eine C_{1-2} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest bedeutet

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe.

38. Arzneimittel gemäß Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff ein Gemisch aus Enantiomeren wenigstens einer substituierten Pyrrol-Mannichbase der allgemeinen Formel I enthält, wobei das Gemisch die Enantiomere in nicht äquimolaren Mengen aufweist.

39. Arzneimittel gemäß Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß der relative Anteil eines der Enantiomere an dem Gemisch 5 bis 45 Mol-%, vorzugsweise 10 bis 40 Mol-%, bezogen auf das Gemisch der Enantiomere beträgt.

40. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 37 bis 39 zur Behandlung/Bekämpfung von Schmerzen und/oder inflammatorischen Reaktionen und/oder allergischen Reaktionen und/oder Drogenmißbrauch und/oder Alkoholmißbrauch und/oder Diarrhoe und/oder Gastritis und/oder Ulcera und/oder kardiovaskulären Erkrankungen und/oder Harninkontinenz und/oder Depression und/oder Schockzuständen und/oder Migräne und/oder Narkolepsie und/oder Übergewicht und/oder Asthma und/oder Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom. Behandlung von Schmerzen.
41. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.
42. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen Reaktionen.
43. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allergischen Reaktionen.
44. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogen und/oder Alkoholmißbrauch.
45. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhoe.
46. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Gastritis.

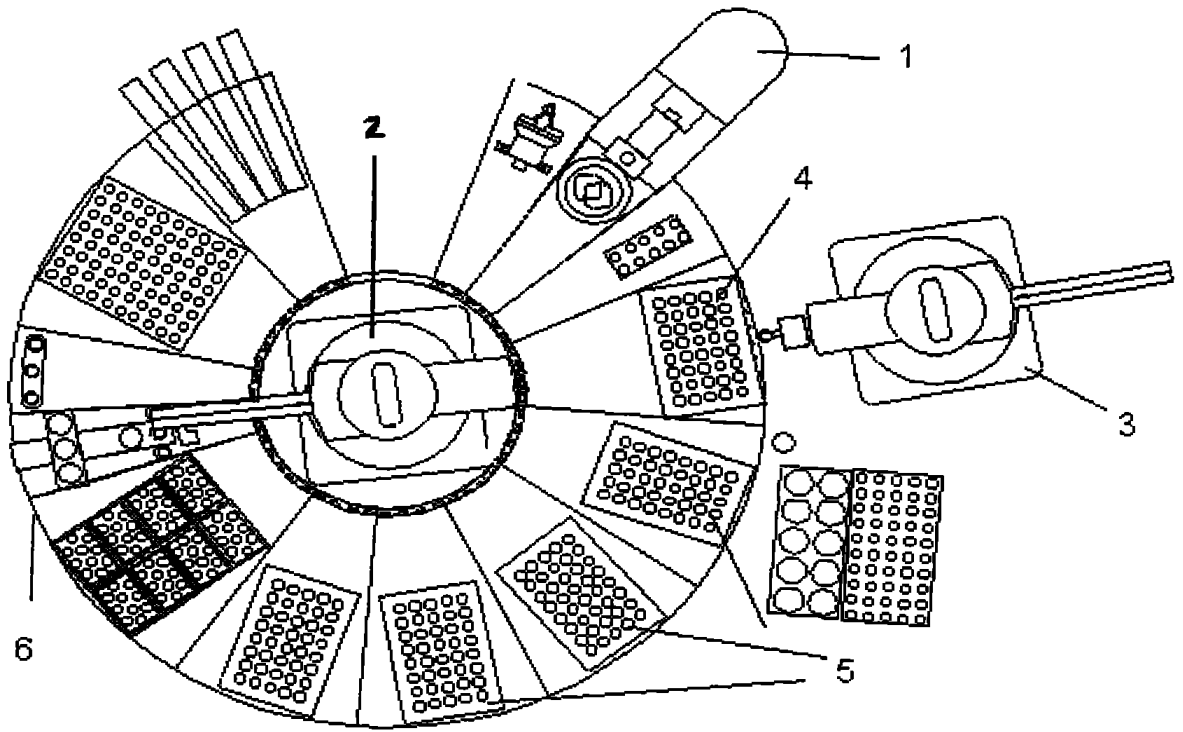
47. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Ulcera.
48. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
49. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz.
50. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depression.
51. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schockzuständen.
52. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne.
53. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Narkolepsie.
54. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Übergewicht.

130
147

55. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma.
56. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Glaukom.
57. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von hyperkinetischem Syndrom.

Zusammenfassung:

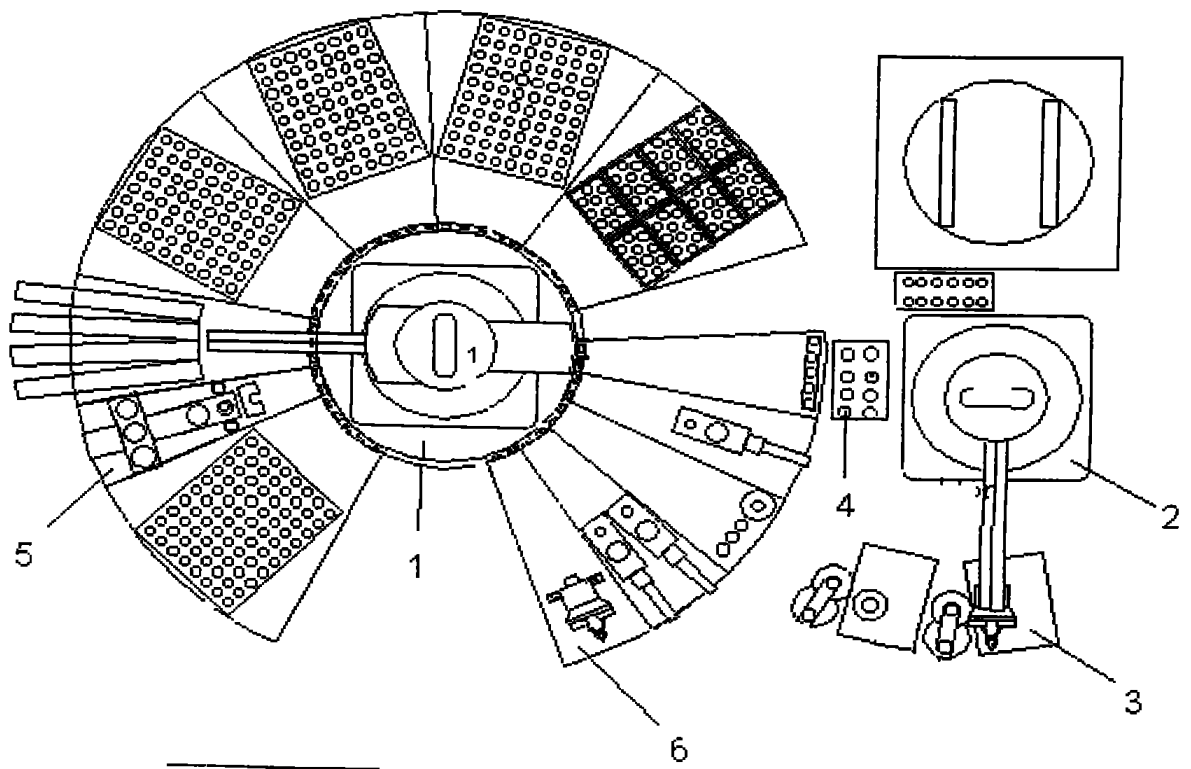
Die Erfindung betrifft substituierte Pyrrol-Mannichbasen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.



149

Figur 2

150



150