



DATOS DEL SOLICITANTE

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

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLORED A

País de Domicilio Alemania

Departamento o Estado Aachen

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen Republica Federal de Alemania

Ciudad Aachen Teléfono 0598 2 402 4002

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLORED A

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

Ciudad Bogotá, D.C. Teléfono 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr. Matthias Gerlach y Dr. Corinna Maul

Identificación _____

Dirección Pfarrgasse 1 D-63636 Brachtal; Oppenhoffallee 83-85 D-52066 Aachen
Alemania

Ciudad _____ Teléfono 0598 2 402 4002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "BASES PIRRÓLICAS SUSTITUIDAS DE MANNICH, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS, Y USO DEL COMPUESTO PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS.

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☒ UNIONISTA ☐
D.486

(33) País DE (32) Fecha 27-12-99 (31) No. Solicitud 19963174.3

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

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K B1/40

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a bases pirrólicas de Mannich, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de esos compuestos para la preparación de medicamentos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☐ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☒ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 00097382 00000000

Folios: 68

Fecha (RAD): 2000-12-22 15:21:18

NIT : 800174089

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2030 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 77,025
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PASO	Vr. PASO
JOSE LLOREDA CANACHO & COCONSIGNACION		BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2537890	11,326,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: SEISCIENTOS OCHO 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

ANEXO

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

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

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

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o GUSTAVO TAMAYO , para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.684. . En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ~~ANTONIO~~ LLORED A

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

5

GRÜNENTHAL GmbH

Prioridad Alemana N° DE 199 63 174.3, del: 27.12.1999

TITULO:

**BASES PIRRÓLICAS SUSTITUIDAS DE MANNICH, PROCEDIMIENTO PARA SU
PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS, Y
USO DEL COMPUESTO PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS**

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a bases pirrómicas sustituidas de Mannich, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos, y uso del compuesto para la preparación de medicamentos.

27

La invención se refiere a bases pirrólicas de Mannich, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y el uso de esos compuestos para la preparación de medicamentos.

El dolor es uno de los síntomas básicos en clínica. Existe una demanda universal de eficaces terapias analgésicas. La urgente necesidad de un tratamiento focalizado adaptado a cada paciente para estados algésicos crónicos y no crónicos, entre los cuales debe entenderse un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, está documentado en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de analgesia aplicada o de la investigación básica de la nocicepción.

Los opioides clásicos, como por ejemplo la morfina son eficaces en la terapia de dolores intensos hasta muy intensos. Sin embargo adolecen de efectos secundarios tales como depresión respiratoria, vómitos, sedación, constipación, desarrollo de tolerancia y otros.

El clorhidrato de tramadol (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol, goza de una situación particular entre los analgésicos de efecto central porque esta sustancia activa produce una fuerte inhibición del dolor sin los efectos secundarios conocidos para los opioides (J.Pharmacol. Exptl. Ther. 267,33 (1993)). Se sigue

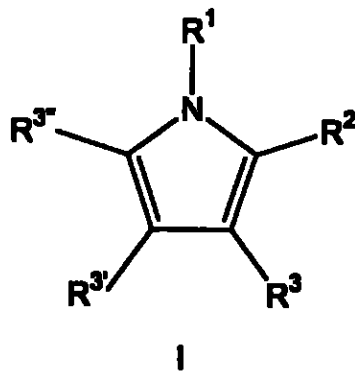
investigando en escala universal para encontrar otros productos analgésicos.

Por lo tanto la finalidad de la presente invención era la de proponer novedosos compuestos particularmente adecuados como sustancias activas en medicamentos.

Estas sustancias activas deben ser adecuadas particularmente para la terapia analgésica y para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas, abuso de drogas y/o alcohol, diarrea, gastritis, úlcera, enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, depresiones, estados de shock, migrañas, narcolepsia, sobrepeso, asma, glaucoma, y/o síndromes hipercinéticos.

Esta finalidad se cumple conforme a la presente invención proponiendo las bases pirrólicas de Mannich de la fórmula general I, que tienen un pronunciado efecto analgésico y que además son adecuadas para el tratamiento de reacciones inflamatorias y alérgicas, abuso de drogas y/o alcohol, diarrea, gastritis, úlcera, enfermedades cardiovasculares, incontinencia urinaria, depresiones, estados de shock, migrañas, narcolepsia, sobrepeso, asma, glaucoma y/o síndromes hipercinéticos.

Por lo tanto el objeto de la presente invención son bases pirrólicas sustituidas de Mannich de la fórmula general I,



I

en la cual R¹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo, o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquilenos, CN-, Br-, Cl- u OH-, preferiblemente C₁₋₆-alquilo, fenilo, furoilo, tiofeno o piridino no sustituido, o al menos monosustituido con F-, Cl-, Br-; NH₂-, NO₂-, NH₂-(C=S)-, o COOH-, o un radical arilo, CN-, Br-, Cl- u OH- ligado a través de un radical C₁₋₃-alquilenos, con particular preferencia un radical fenilo o piridino no sustituido o al menos monosustituido con F- o NH₂-(C=S)-,

R₂ representa CH(R⁴)N(R⁵)(R⁶),

R³, R^{3'}, R^{3''}, pueden ser iguales o distintas entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, SO₂NH₂, NHR⁷, SR⁸, OR⁹, CO(OR¹⁰), CH₂CO(OR¹¹), COR¹⁵, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo, o heteroarilo, o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquilenos, y preferiblemente representan H, un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₂-alquilenos, y con particular preferencia representan H;

R^4 representa un radical fenilo no sustituido o al menos monosustituido con C_{1-4} -alquilo, C_{1-3} -alcoxi, halógeno, CF_3 , CN, O-fenilo u OH, preferiblemente un radical fenilo no sustituido o al menos mono sustituido con radicales metilo, butilo terciario, metoxi, F, Cl, Br, o CF_3 y con particular preferencia fenilo no sustituido o 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-ter-butil-fenilo, 3-ter-butil-fenilo, 4-ter-butil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 5-bromo-2-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 3-bromo-4-fluoro-fenilo, 3-bromo-2-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, o 4-trifluorometil-fenilo, con particular preferencia un radical fenilo no sustituido,

R^5 , R^6 , pueden ser iguales o distintos entre sí y representan un radical C_{1-6} -alquilo, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos mono sustituido o un radical fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido o al menos monosustituido, preferiblemente un

radical C₁₋₆-alquilo saturado, no sustituido o al menos monosustituido y con particular preferencia un radical CH₃,

o R⁵ y R⁶ conjuntamente forman (CH₂)_n siendo n un número entero de 3 a 6 o (CH₂)₂O(CH₂)₂, preferiblemente (CH₂)_n siendo n un número entero 4 ó 5,

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

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

R⁹ representa H, COR¹³, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₂-alquilenos,

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

R^{11} representa H, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquileno,

R^{12} representa un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquileno,

R^{13} representa un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquileno,

R^{14} representa H, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquileno,

R^{15} representa NH_2 , NHR^{14} , un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquileno,

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

exceptuando el racemato del compuesto de la fórmula general I, en la cual R^1 , R^3 , $R^{3'}$ y $R^{3''}$ respectivamente representan H, el radical $R^2 = CH(R^4)N(R^5)(R^6)$, el radical R^4 representa fenilo y cada uno de los radicales R^5 y R^6 representan CH_3 .

Bajo la definición de radicales alquilo se entienden radicales hidrocarburos, preferiblemente al menos monosustituidos con halógeno, OH, CN o CF_3 , preferiblemente con F, Cl, Br, u OH. En caso de contener más de un sustituyente éstos sustituyentes pueden ser iguales o distintos entre sí. Los radicales alquilo pueden ser ramificados, no ramificados o cíclicos. Se prefiere particularmente como radicales alquilo los radicales metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, heptilo, nonilo o decanilo.

Bajo la definición de radical arilo se entienden radicales fenilo o naftilo, preferiblemente al menos monosustituidos con OH, o un halógeno, preferiblemente F, Br o Cl, o un radical CF_3 , CN, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alcoxi o fenilo. Los radicales fenilo sustituidos o no sustituidos también pueden estar condensados con otros ciclos. Se prefieren

particularmente como radicales arilo los radicales 2- o 3- o 4-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 4-ter-butilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2- o 3- o 4-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2- o 3- o 4-metilfenilo, 3-fenoxifenilo, 2- o 4-trifluorometilfenilo o 3,4,5-trimetoxifenilo.

Bajo la definición de radical heteroarilo se entienden compuestos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo, preferiblemente nitrógeno y/u oxígeno y/o azufre, preferiblemente nitrógeno y/u oxígeno y que preferiblemente pueden estar sustituidos con un halógeno, o un radical CF_3 , CN u OH . Se prefiere particularmente como radical heteroarilo un radical pirrolilo, furfurilo, piridina o tiofeno sustituido o no sustituido.

Se prefieren particularmente las siguientes bases pirrónicas de Mannich, sustituidas:

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

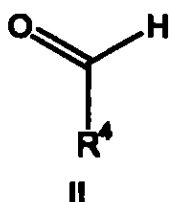
4-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il]-(2-metoxifenil)-metil]-morfolina

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

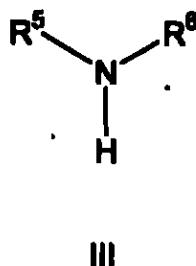
2-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-fenil-1H-pirrol
 4-{2-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-
 piridina
 1-(4-fluorofenil)-2[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-
 pirrol
 [(1-etil-1H-pirrol-2-il)-(2-metoxifenil)-metil]-dimetilamina
 3-{2-[dimetilamino-(2-metoxifenil)-metil]-pirrol-1-il}-
 propionitrilo
 Dimetil-[fenil-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-metil]-amina
 2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina
 [(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-fenilmetil]-dimetilamina
 2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]tiobenzamida
 [(1-ter-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
 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-4-il-metil]-pirrol-1-il}-
 tiobenzamida.

Otro objeto de la presente invención son procedimientos
 de preparación de bases pirrónicas de Mannich sustituidas de

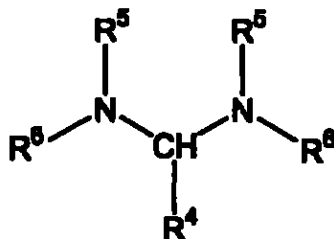
la fórmula general I, que se caracteriza porque compuestos de aldehídos aromáticos de la fórmula general II,



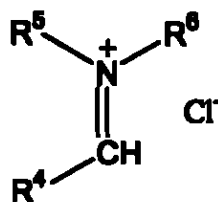
en la cual R^4 tiene el significado indicado en la fórmula general I, se hacen reaccionar en solución, preferiblemente en un solvente orgánico, con particular preferencia en tolueno, en presencia de una base, preferiblemente carbonato de potasio o anhídrido bórico, a una temperatura preferiblemente desde -10°C hasta $+110^{\circ}\text{C}$, con aminas secundarias de la fórmula general III,



en la cual R^5 y R^6 tienen el significado indicado para la fórmula general I, dando compuestos de amina de la fórmula general IV

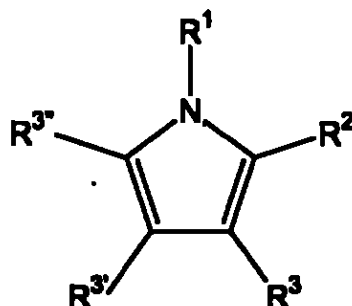


y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con cloruros de ácidos, preferiblemente con cloruro de acetilo en solventes absolutos, preferiblemente en éter dietílico para dar sales de iminio de la fórmula general V



V

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



VI

en la cual $\text{R}^2 = \text{H}$ y los radicales R^1 , R^3 , $\text{R}^{3'}$, y $\text{R}^{3''}$ y R^7 hasta R^{15} tienen los significados indicados para la fórmula general I dando las bases pirrómicas de Mannich según la presente

invención de la fórmula general I, y estas bases pirrólicas de Mannich de la fórmula general I se purifican por lavado, preferiblemente lavado con acetona y se aíslan por métodos convencionales.

Preferiblemente la síntesis de las bases pirrólicas de Mannich sustituidas de la presente invención se efectúa en una instalación automática de la empresa Zymark según las figuras 1 y 2 como se describe más abajo.

Los compuestos de la fórmula general I pueden hacerse reaccionar para su salificación con ácidos fisiológicamente tolerables, preferiblemente con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico en forma convencional. Preferiblemente la salificación se lleva a cabo en un solvente con particular preferencia en éter dietílico, éter diisopropílico, acetato de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Con particular preferencia la salificación se lleva a cabo con trimetilclorosilano en metiletilcetona.

Las bases pirrólicas de Mannich sustituidas de la presente invención de la fórmula general I son toxicológicamente innócuas y por lo tanto constituyen sustancias activas farmacéuticas adecuadas.

En consecuencia otro objeto de la presente invención también son medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una base pirrólica de Mannich sustituida de la fórmula general I y eventualmente otras sustancias activas y/o excipientes. Preferiblemente el medicamento puede contener como sustancia activa una mezcla de enantiómeros de al menos una base pirrólica de Mannich sustituida de la fórmula general I en donde la mezcla de los enantiómeros preferiblemente no se encuentra en proporciones equimolares. Con particular preferencia la proporción relativa de uno de los enantiómeros es de 5 a 45% y con particular preferencia 10 a 40 mol% con relación a la mezcla de enantiómeros.

Preferiblemente los medicamentos se utilizan para el tratamiento y/o para combatir dolores y/o reacciones inflamatorias y/o reacciones alérgicas y/o abuso de drogas y/o abuso de alcohol y/o diarrea y/o gastritis y/o úlcera y/o enfermedades cardiovasculares y/o incontinencia urinaria y/o depresión y/o estados de shock y/o migraña y/o narcolepsia, y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndromes hipercinéticos.

La utilización del al menos una de las bases pirrólicas de Mannich sustituidas de la presente invención de la fórmula general I para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o para combatir dolores y/o reacciones

inflamatorias y/o reacciones alérgicas y/o abuso de drogas y/o abuso de alcohol y/o diarrea y/o gastritis y/o úlcera y/o enfermedades cardiovasculares y/o incontinencia urinaria y/o depresiones y/o estados de shock y/o migrañas y/o narcolepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndromes hipercinéticos, también constituye un objeto de la presente invención.

Para la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se utilizan además de al menos una base pirrólica de Mannich sustituida de la fórmula general I, vehículos, cargas, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La elección de los excipientes depende de la elección de la vía de aplicación del medicamento, por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y en los ojos. Para la aplicación oral son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes y para la aplicación parenteral, tópica e inhalativa las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y sprays.

Las bases pirrólicas de Mannich de la presente invención de la fórmula general I en un depósito en forma disuelta o en un emplasto, eventualmente con agregado de sustancias que favorecen la penetración por la piel, constituyen modalidades

de aplicación percutáneas adecuadas. De las formas de preparación orales o percutáneas los compuestos de la presente invención de la fórmula general I pueden ser liberados en forma retardada.

La cantidad de sustancia activa aplicada al paciente varía en dependencia del peso del paciente, de tipo de aplicación, la indicación y la severidad de la enfermedad.

Ensayos farmacológicos

1.) Ensayos in vitro

Los ensayos extendidos de eficacia de las bases pirrólicas de Mannich de la presente invención se efectúan por los métodos de exploración habituales de alto rendimiento, tal como son descritos en John P. Devlin, High Throughput Screening, 1997, Marcel Dekker Inc. que se agrega a la presente como referencia y se considera que constituye parte de la presente descripción.

La eficacia de las bases pirrólicas de Mannich de la presente invención se determina particularmente por su afinidad a la familia de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) a los receptores α -adrenérgicos y receptores opioides.

2.) Ensayo de analgesia en el test de Writhing en el ratón

La investigación más detallada del efecto analgésico se llevó a cabo en el Writhing inducido por fenilquinona en el

ratón (modificado por I.C.Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)). Se usaron ratones NMRI macho de 25 a 30 g de peso. Grupos de 10 animales por cada dosis de sustancia recibieron 10 minutos después de la administración intravenosa de las sustancias de ensayo 0,3 ml/ratón de una solución acuosa al 0,02% de fenilquinona (Fenilbenzoquinona, empresa Sigma, Deisenhofen; preparación de la solución con agregado de 5% de etanol y almacenaje en baño maría a 45°C) por vía intraperitoneal. Los animales fueron colocados individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador a tecla se contó la cantidad de movimientos de extensión inducidos por el dolor (la así denominada reacción de Writhing = aplastamiento de cuerpo con extensión de las extremidades posteriores) 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como control se utilizaron animales que solamente recibieron solución fisiológica de cloruro de sodio.

Las sustancias fueron ensayadas en la dosis normalizada de 10 mg/kg. La inhibición de la reacción de Writhing por una sustancia fue calculada por la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - \left[\frac{\text{Reacción de Writhing en animales tratados}}{\text{Reacción de Writhing sobre control}} \times 100 \right]$$

La invención será ilustrada a continuación por los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos:

Instrucciones generales de síntesis para la preparación de los compuestos de amina de la fórmula general IV:

Instrucción de síntesis general 1:

A 2,7 equivalentes de una solución al 40% de la correspondiente amina secundaria de la fórmula general III se agregó lentamente por gotas y bajo agitación a 20°C 1,0 equivalentes del correspondiente compuesto aldehídico aromático de la fórmula general II. Luego se siguió agitando la solución otros 30 minutos a 80°C, se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 0,57 equivalente de carbonato de potasio. Se formaron así dos fases que se separaron entre sí, extrayéndose la fase acuosa tres veces con sendas porciones de 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre carbonato de potasio y se eliminó el solvente. Los compuestos de amina resultantes de la fórmula general IV fueron luego utilizados sin ulterior purificación en las siguientes reacciones.

Instrucción general de síntesis 2:

A una solución 1,0 equivalente del correspondiente compuesto aldehídico aromático de la fórmula general II en 80 ml de tolueno absoluto se agregaron 1,6 equivalentes de anhídrido bórico. Luego se agregó una solución de 2,4

equivalentes de una amina secundaria de la fórmula general III en 85 ml de tolueno absoluto bajo fuerte agitación. El comienzo de la reacción puede reconocerse por un pronunciado aumento de temperatura. Luego se siguió agitando la solución de reacción otras dos horas a una temperatura de 45 a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente se eliminó el exceso de anhídrido bórico y se separó el solvente del filtrado. Los compuestos de amina resultantes de la fórmula general IV fueron utilizados sin ulterior purificación en las reacciones siguientes.

Instrucción general de síntesis para la preparación de sales de iminio de la fórmula general V:

Instrucción general de síntesis 3:

Una selección de 1,0 equivalente de cloruro de acetilo en eter dietílico absoluto fue agregada lentamente y por gotas bajo agitación a 1,0 equivalente de una solución o suspensión enfriada con hielo de un compuesto de amina de la fórmula general IV preparada por la instrucción general de síntesis 1 ó 2. Luego se siguió agitando la mezcla de reacción durante la noche a aproximadamente 20°C. Se formó así un precipitado que fue filtrado por succión bajo atmósfera de nitrógeno y que luego fue secado bajo vacío de bomba de aceite. Las sales de iminio resultantes de la fórmula general V fueron utilizadas sin ulterior purificación en las reacciones siguientes.

Instrucción general de síntesis para la síntesis de bases pirrónicas de Mannich de la fórmula general I:

Instrucción general de síntesis 4:

La síntesis de las bases pirrónicas de Mannich de la presente invención se lleva a cabo en una instalación automática de la empresa Zymark según las figuras 1 ó 2:

La figura 1 comprende una estación taponadora (referencia 1) para tapar los tubitos de reacción, un robot 1 (referencia 2) y un robot 2 (referencia 3), en donde el robot 1 desplaza los tubitos de reacción y el robot 2 agrega por pipeteado los reactivos a los tubitos de reacción, un bloque de reactor termostatizable (referencia 4), bloques agitadores (referencia 5) y una estación de filtración (referencia 6) en la cual se filtra la solución de reacción.

La figura 2 también comprende un robot 1 (referencia 1) y un robot 2 (referencia 2) en donde ambos robots conducen los recipientes con los productos de reacción a las diversas estaciones, en donde los productos de síntesis de la instalación automática de síntesis de la figura 1 son procesados. En esta parte de la instalación los productos de síntesis son adicionados con acetona en un agitador Vortexer (referencia 3), mezclados en un reactor giratorio (figura 4) y finalmente se decanta la acetona.

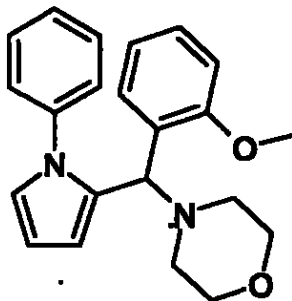
Para la síntesis un tubito de fondo redondo de vidrio (diámetro 16 mm, longitud 125 mm), provisto de rosca fue

equipado manualmente con un agitador y obturado en la estación taponadora (referencia 1) según la figura 1 con una tapa de rosca con diafragma. El tubito fue colocado por el robot 1 (referencia 2) en el bloque de reactor termostatizado a 0°C. El robot 2 (referencia 3) agregó luego por pipeteado y sucesivamente los siguientes reactivos:

- 1.) 1 ml de una solución 0,1 M de pirrol o un compuesto de pirrol sustituido de la fórmula general IV en acetonitrilo.
- 2.) 1,2 ml de una solución 0,1 M de una sal de iminio de la fórmula general V en acetonitrilo.

Las sales de iminio fueron preparadas según se indica en los siguientes ejemplos. Luego la solución de reacción fue agitada durante 960 minutos a 18°C en uno de los bloques agitadores (referencia 5). Luego se filtró la solución de reacción en la estación de filtración (referencia 6).

A continuación en una centrífuga al vacío se separó el solvente. La gradilla con los tubitos fue luego colocada manualmente en un agitador Vortexer (referencia 3) según la figura 2. Allí se agregaron 2 ml de acetona a la mezcla de reacción. En el reactor giratorio (referencia 4) se mezcló luego intensamente durante 10 minutos y a continuación se decantó la acetona. Este proceso se repitió otras tres veces y a continuación el solvente se eliminó en una centrífuga al vacío.

Ejemplo 1:**4-[(2-metoxifenil)-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-metil]-morfolina****1. Etapa****Cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden-morfolinio-4.**

La reacción de 18,8 ml (0,216 mol) de morfolina y 12,4 g (0,09 mol) de 2-metoxibenzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción subsiguiente con 5,3 ml (0,110 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 7,61 g (correspondiente al 38% del rendimiento teórico) de cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4

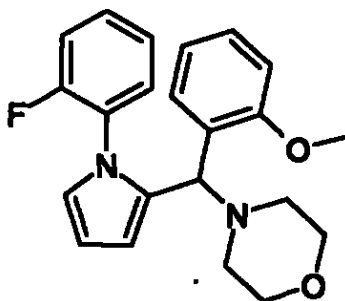
2. Etapa**4-[(2-metoxifenil)-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-metil]-morfolina**

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-fenil-1H-pirrol y cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI)m/z: 262,4 (M⁺).

Ejemplo 2:



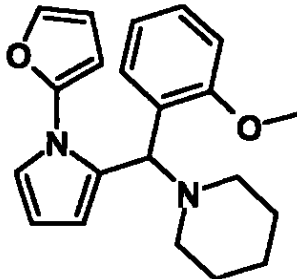
4-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il]-(2-metoxifenil)-metil]-
morfolina

La preparación se llevó a cabo según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol y cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4, preparado según el Ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z. 280,3 (M^+).

Ejemplo 3:



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

1. Etapa

Cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio.

La reacción de 18,4 g (0,216 mol) de piperidina y 25,9 g (0,090 mol) de 2-metoxibenzaldehído según la instrucción

general de síntesis 2 y reacción siguiente con 5,3 ml (0,11 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 13,4 g (correspondiente a 62% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio.

2. Etapa

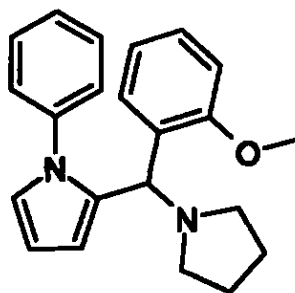
1-[(1-furan-2-il-1H-pirrol-2-il)-2-metoxifenil]-metil]-piperidina

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-furan-2-il-1H-pirrol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 351,1, 266,3 (M⁺).

Ejemplo 4:



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

1. Etapa

Cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio

La reacción de 6,9 ml (0,084 mol) de pirrolidina y 4,8 g (0,035 mol) de 2-metoxibenzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción siguiente con 2,1 ml (0,035 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de

síntesis 3 dio 6,2 g (78% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio.

2. Etapa

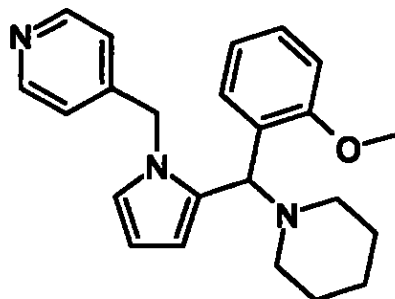
2-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-fenil-1H-pirrol

La preparación se llevó a cabo según la instrucción general de síntesis 4 con 1-fenil-1H-pirrol y 1-(2-metoxi-benciliden)pirrolidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 333,0, 262,4 (M⁺)

Ejemplo 5:



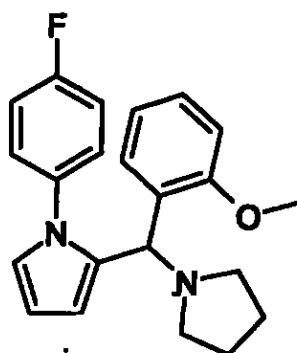
4-(2-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il-metil)-piridina

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-pirrol-1-il-metil-piridina y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio preparado según el Ejemplo 3.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 362,1, 277,4 (M⁺)

Ejemplo 6:



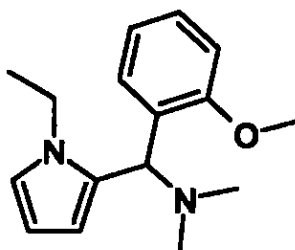
1-(4-fluorofenil)-2-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-pirrol

La preparación se llevó a cabo según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio preparado según el Ejemplo 4.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 348,5, 280,4(M⁺).

Ejemplo 7:



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

1. Etapa

Cloruro de (2-metoxi-benciliden)-dimetil-amonio.

La reacción de 17,0 ml (0,135 mol) de solución de dimetilamina y 6,8 g (0,050 mol) de 2-metoxibenzaldehído según

la instrucción general de síntesis 1 y reacción siguiente con 3,0 ml (0,050 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 4,8 g (48% del rendimiento teórico) de cloruro de 2-metoxi-benciliden-dimetil-amonio.

2. Etapa

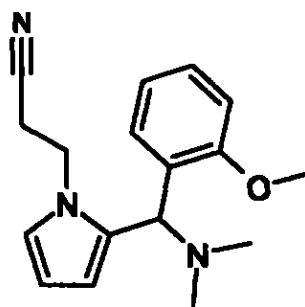
[(1-etil-1H-pirrol-2-il)-(2-metoxifenil)-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-1H-pirrol y cloruro de (2-metoxi-benciliden)-dimetil-amonio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 214,5 (M^+).

Ejemplo 8:

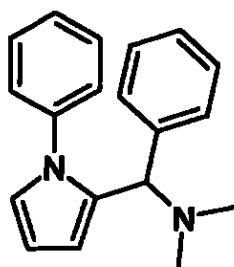


3-(2-[dimetilamino-(2-metoxifenil)-metil]-pirrol-1-il)-propionitrilo

La preparación se efectuó conforme a instrucción general de síntesis 4 a partir de 3-pirrol-1-il-propionitrilo y cloruro de (2-metoxi-benciliden)-dimetil-amonio, preparado según el Ejemplo 7.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 209,4 (M^+).

Ejemplo 9:

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

1. Etapa

Cloruro de benciliden-dimetil-amonio

La reacción de 32,0 ml (0,213 mol) de solución de dimetilamina y 8,0 ml (0,079 mol) de benzaldehído según la instrucción general de la síntesis 1 y reacción siguiente con 4,7 ml (0,079 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 9,5 g (70,7% del rendimiento teórico) de cloruro de benciliden-dimetilamonio.

2. Etapa:

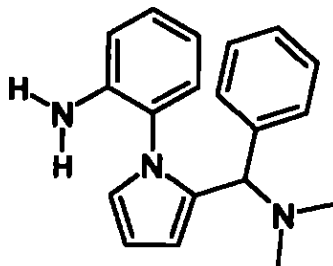
Dimetil-[fenil-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-metil]-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-fenil-1H-pirrol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 232,4 (M⁺).

Ejemplo 10:



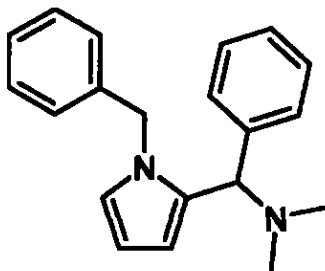
2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina

La preparación se llevó a cabo según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-pirrol-1-il-fenilamina y cloruro de benciliden-dimetil-amonio, preparado según el Ejemplo 9.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 245,5 (M^+).

Ejemplo 11:



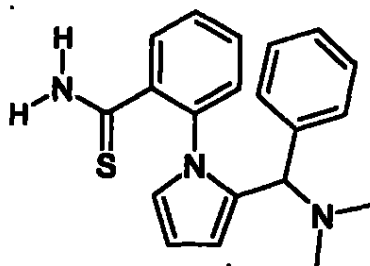
[(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-bencil-1H-pirrol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio, preparado según el Ejemplo 9.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 247,4, 204,0 (M^+).

Ejemplo 12:



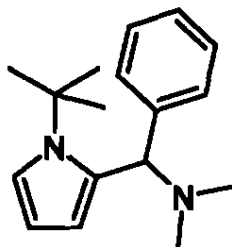
2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]-tiobenzamida

La preparación se efectuó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-pirrol-1-il-tiobenzamida y cloruro de benciliden-dimetil-amonio, preparado según el Ejemplo 9.

Para la caracterización se trazó una ESI-MS:

MS(EI) m/z: 335,9 (M^+).

Ejemplo 13:

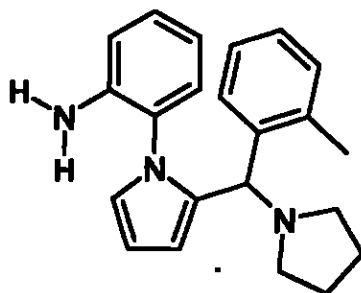


[(1-ter-butil-1H-pirrol-1-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se efectuó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-ter-butil-1H-pirrol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio, preparado según el Ejemplo 9.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 296,3 (M^+).

Ejemplo 14:**2-[2(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina****1. Etapa****Cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-pirrolidinio**

La reacción de 8,2 ml (0,100 mol) de pirrolidina y 7,0 g (0,050 mol) de 2-metilbenzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción siguiente con 3,9 g (0,050 mol) de cloruro de acetilo conforme a la instrucción general de síntesis 3 dio 6,6 g (correspondiente al 63% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-pirrolidinio.

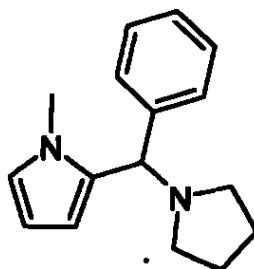
2. Etapa**2-[2-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina**

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-pirrol-1-il-fenilamina y cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-pirrolidinio.

Para la caracterización se trazó una ESI-MS:

MS(EI) m/z: 261,4 (M⁺).

Ejemplo 15:



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

1. Etapa

Cloruro de 1-benciliden-pirrolidinio

La reacción de 16,4 ml (0,200 mol) de pirrolidina y 10,1 ml (0,100 mol) de benzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción siguiente con 6,0 ml (0,100 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 14.1 g (72% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-benciliden-pirrolidinio.

2. Etapa

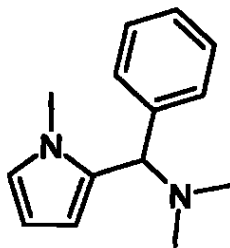
1-metil-2-(fenilpirrolidin-1-metil)-1H-pirrol

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-pirrol y cloruro de 1-benciliden-pirrolidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 240,9 (M⁺).

Ejemplo 16:



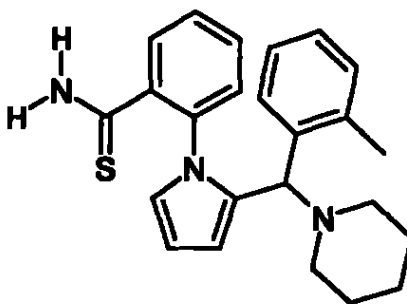
Dimetil-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)fenilmetil]-amina

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-pirrol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio, preparado según el Ejemplo 9.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 214,3 (M⁺).

Ejemplo 17:



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

1. Etapa

Cloruro de 1-(2-metil-bencililiden)-piperidinio.

La reacción de 9,5 ml (0,096 mol) de piperidina y 4,7 ml (0,040 mol) de 2-metilbenzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción siguiente con 2,4 ml (0,040 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 5,8 g (65% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metil-bencililiden)-piperidinio.

2. Etapa

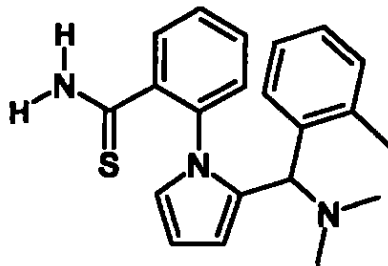
2-[2-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-pirrol-1-il]-tiobenzamida

La preparación se efectuó por la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-pirrol-1-il-tiobenzamida y cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z : 305,4, 275,5 (M^+).

Ejemplo 18:



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

1. Etapa

Cloruro de dimetil-(2-metil-benciliden)-amonio

La reacción de 14,0 ml (0,108 mol) de solución de dimetilamina y 4,6 ml (0,040 mol) de 2-metilbenzaldehído según la instrucción general de síntesis 1 y reacción siguiente con 2,4 ml (0,040 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 5,3 g (correspondiente a 73% del rendimiento teórico) de cloruro de dimetil-(2-metil-benciliden)-amonio.

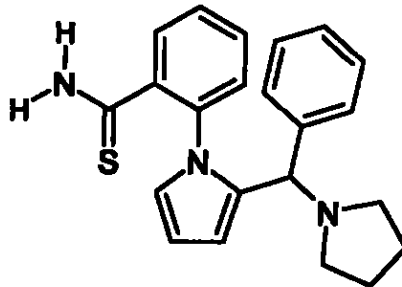
2. Etapa

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

La preparación se efectuó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-pirrol-1-il-tiobenzamida y cloruro de dimetil-(2-metil-benciliden)-amonio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

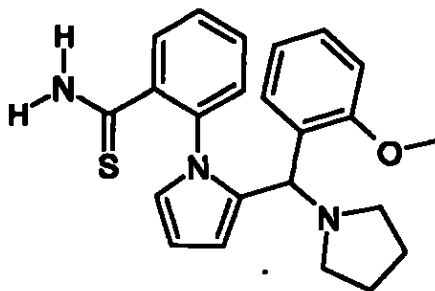
MS(EI) m/z: 351,1, 305,4 (M^+).

Ejemplo 19:**2-[2-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-pirrol-1-il]-tiobenzamida**

La preparación se efectuó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-pirrol-1-il-tiobenzamida y cloruro de 1-benciliden-pirrolidinio, preparado según el Ejemplo 15.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 361,9, 291,2 (M^+).

Ejemplo 20:

4140

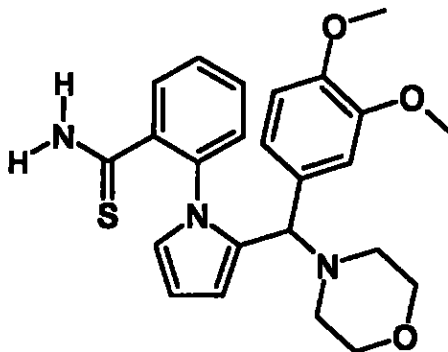
2-{2-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
tiobenzamida

La preparación se efectuó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-pirrol-1-il-tiobenzamida y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio preparado según el Ejemplo 4.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 392, 321,3(M⁺).

Ejemplo 21:



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

1. Etapa

Cloruro de 4-(2,3-dimetoxi-benciliden)-morfolinio-4

La reacción de 7,3 ml (0,084 mol) de morfolina y 5,8 g (0,035 mol) de 2,3-dimetoxibenzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción siguiente con 2,1 ml (0,035 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 5,6 g (correspondiente a 59% del rendimiento teórico) de cloruro de 4-(2,3-dimetoxi-benciliden)-morfolinio-4

41
A2

2. Etapa

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

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-pirrol-1-il-tiobenzamida y cloruro de 4-(2,3-dimetoxi-benciliden)-morfolinio-4.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 437,53, 408,8, 351,3(M⁺).

Ensayos farmacológicos:

1.) Ensayo in vitro

El ensayo de las bases pirrónicas de Mannich de la presente invención en lo que respecta a su eficacia se efectuó en la forma arriba descrita.

2.) Prueba de analgesia en el ensayo de Writhing en el ratón.

La investigación del efecto analgésico se llevó a cabo en el Writhing inducido por fenilquinona en el ratón como se describió más arriba.

Los compuestos de la invención investigados tenían efecto analgésico.

Los resultados de ensayos de Writhing elegidos están resumidos en la siguiente Tabla 1.

**Tabla 1: Ensayo de analgesia en el test de Writhing en el
ratón**

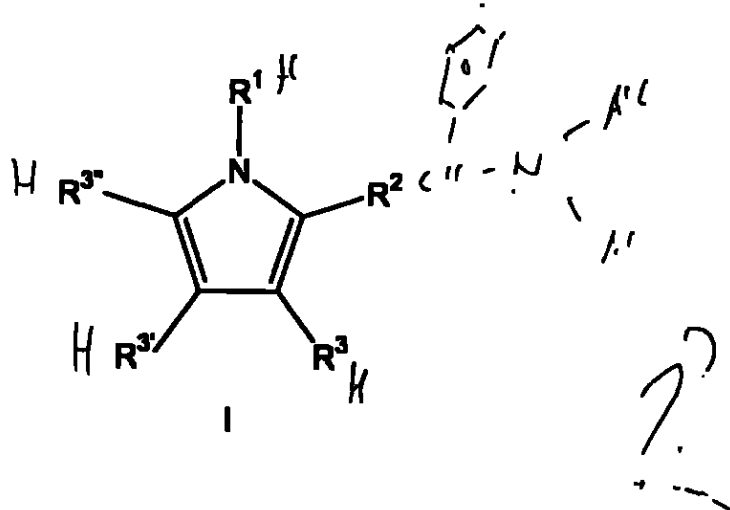
0392

Ejemplo N°	Inhibición de la Reacción de Writhing en %
15	87
16	17

44/43

REIVINDICACIONES

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



en la cual R^1 representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo, heteroarilo, o $CN-$, $Br-$, $Cl-$ u $OH-$ o arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquilenos,

R_2 representa $CH(R^4)N(R^5)(R^6)$,

R^3 , $R^{3'}$, $R^{3''}$, pueden ser iguales o distintos entre sí y 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, arilo, o heteroarilo, o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquilenos,

R^4 representa un radical fenilo no sustituido o al menos monosustituido con C_{1-4} -alquilo, C_{1-3} -alcoxi, halógeno, CF_3 , CN, O-fenilo u OH;

R^5 , R^6 , pueden ser iguales o distintos entre sí y representan un radical C_{1-6} -alquilo, ramificado o no,

4541

ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido o un radical fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido o al menos monosustituido,

o R^5 y R^6 conjuntamente forman $(CH_2)_n$ siendo n un número entero de 3 a 6 o $(CH_2)_2O(CH_2)_2$,

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

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

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

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

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

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

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

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

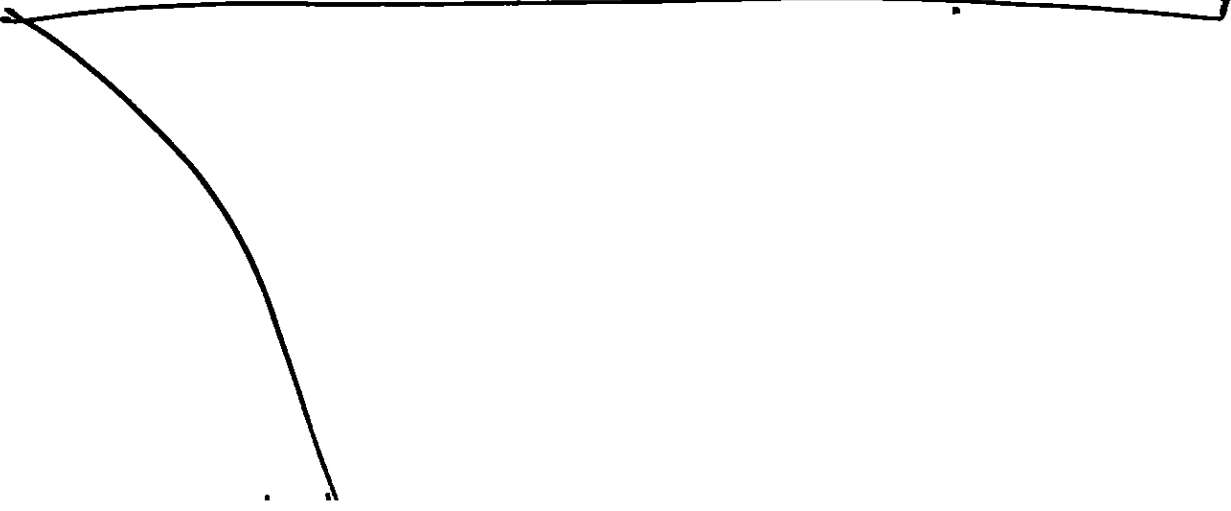
R^{15} representa $NHNH_2$, NHR^{14} , un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquilenos,

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

exceptuando el racemato del compuesto de la fórmula general I, en la cual R^1 , R^3 , $R^{3'}$ y $R^{3''}$ respectivamente representan H, el radical $R^2 = CH(R^4)N(R^5)(R^6)$, el radical R^4 representa fenilo y cada uno de los radicales R^5 y R^6 representan CH_3 .

2.- Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque R^1 representa un radical C_{1-6} -alquilo y los radicales R^2 a R^{15} , así como $R^{3'}$ y $R^{3''}$ tienen el significado según la reivindicación 1.

3.- Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque R^1 representa un radical, CN, Br, Cl, u OH o arilo ligado a través de un



A746

radical C₁₋₃-alquileo y los radicales R² a R¹⁵ 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 R¹ representa un radical fenilo, furoilo, tiofeno o piridina, no sustituido o al menos monosustituido con F, Cl, Br, NH₂, NO₂, NH₂-(C=S), COOH, preferiblemente un radical fenilo o piridina no sustituido o al menos monosustituido con F o NH₂-(C=S) y los radicales R² a R¹⁵ así como R^{3'} y R^{3''} tienen los significados según la reivindicación 1.

5.- Bases pirrólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADAS porque al menos uno de los radicales R³, R^{3'} o R^{3''} representa H y los demás radicales R³, R^{3'} o R^{3''} y R⁴ a R¹⁵ tienen los significados indicados para la reivindicación 1.

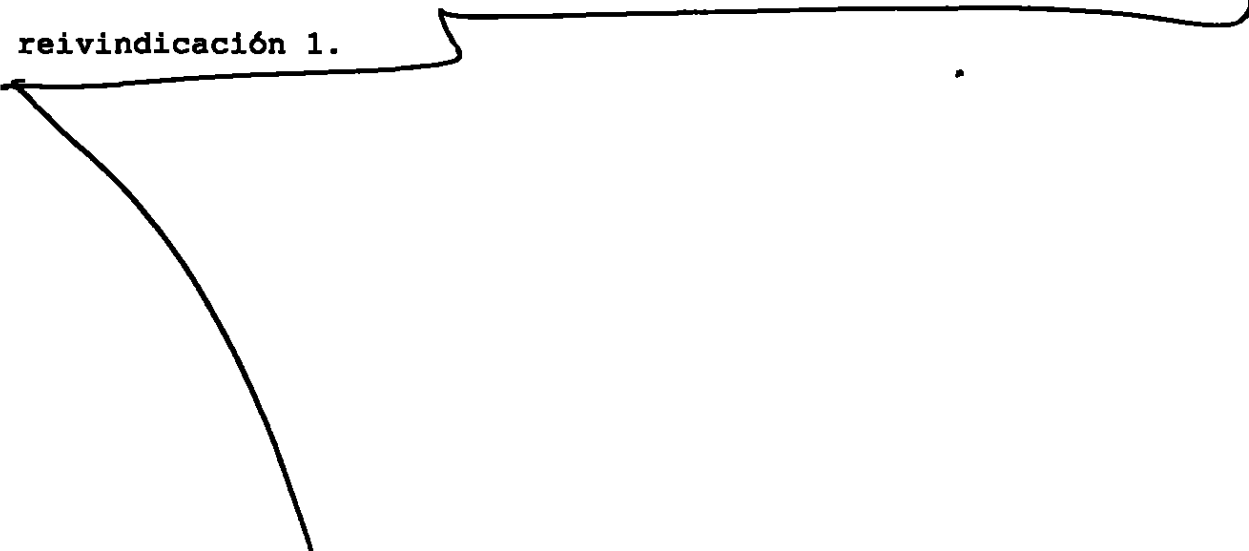
6.- Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADAS porque al menos uno de los radicales R³, R^{3'} o R^{3''} representa un radical C₁₋₆-alquilo y los demás radicales R³, R^{3'} o R^{3''} y R⁴ hasta R¹⁵ tienen los significados según la reivindicación 1.

7.- Bases pirrólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADAS porque al menos uno de los radicales R³, R^{3'} o R^{3''} representan un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₂-alquileo y los demás radicales R³,



$R^{3'}$ o $R^{3''}$ y R^4 a R^{15} tienen el significado según la reivindicación 1.

8.- Bases pirrólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADAS porque R^4 representa un radical fenilo no sustituido o un radical fenilo al menos mono sustituido con metilo, ter-butilo, metoxi, F, Cl, Br, o CF_3 , preferiblemente un radical fenilo no sustituido, o alguno de los radicales 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-ter-butil-fenilo, 3-ter-butil-fenilo, 4-ter-butil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 5-bromo-2-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 3-bromo-4-fluoro-fenilo, 3-bromo-2-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, o 4-trifluorometil-fenilo, particularmente un radical fenilo no sustituido y los radicales R^5 a R^{15} tienen el significado según la reivindicación 1.



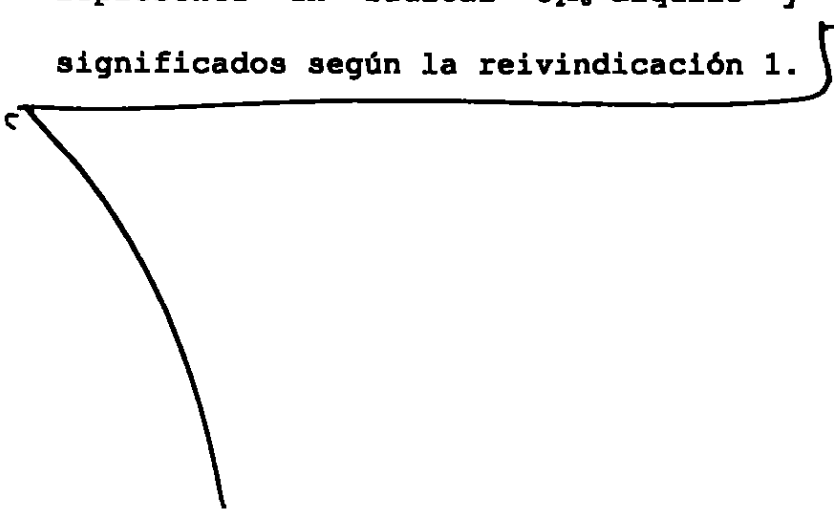
9.- Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADAS porque al menos uno de los radicales R^5 y R^6 representan un radical C_{1-6} -alquilo, saturado, no sustituido o al menos monosustituido, preferiblemente un radical CH_3 y el otro radical R^5 o R^6 y los radicales R^7 a R^{15} tienen el significado según la reivindicación 1.

10.- Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADAS porque los radicales R^5 y R^6 conjuntamente representan $(CH_2)_n$ siendo $n = 4$ o 5 y los radicales R^7 hasta R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.

11.- Bases pirrólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADAS porque el radical R^7 representa un radical alquilo C_{1-6} y los radicales R^8 a R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.

12.- Bases pirrólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADAS porque el radical R^7 representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquileno y los radicales R^8 a R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.

13.- Bases pirrólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADAS porque el radical R^8 representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^9 a R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.



14.- Bases pirrónicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 12, CARACTERIZADAS porque R^8 representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos y R^9 a R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.

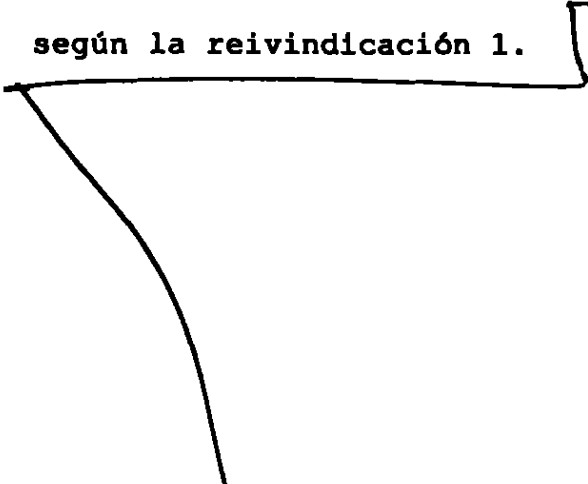
15.- Bases pirrónicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADAS porque R^9 representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^{10} hasta R^{16} tienen los significados según la reivindicación 1.

16.- Bases pirrónicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADAS porque R^9 representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos y R^{10} hasta R^{15} tiene los significados según la reivindicación 1.

17.- Bases pirrónicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 16, CARACTERIZADAS porque R^{10} representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^{11} hasta R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.

18.- Bases pirrónicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 16, CARACTERIZADAS porque R^{10} representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos y R^{11} hasta R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.

19.- Bases pirrónicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 18, CARACTERIZADAS porque R^{11} representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^{12} hasta R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.



20.- Bases pirrómicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 18, CARACTERIZADAS porque R^{11} representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos y R^{12} hasta R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.

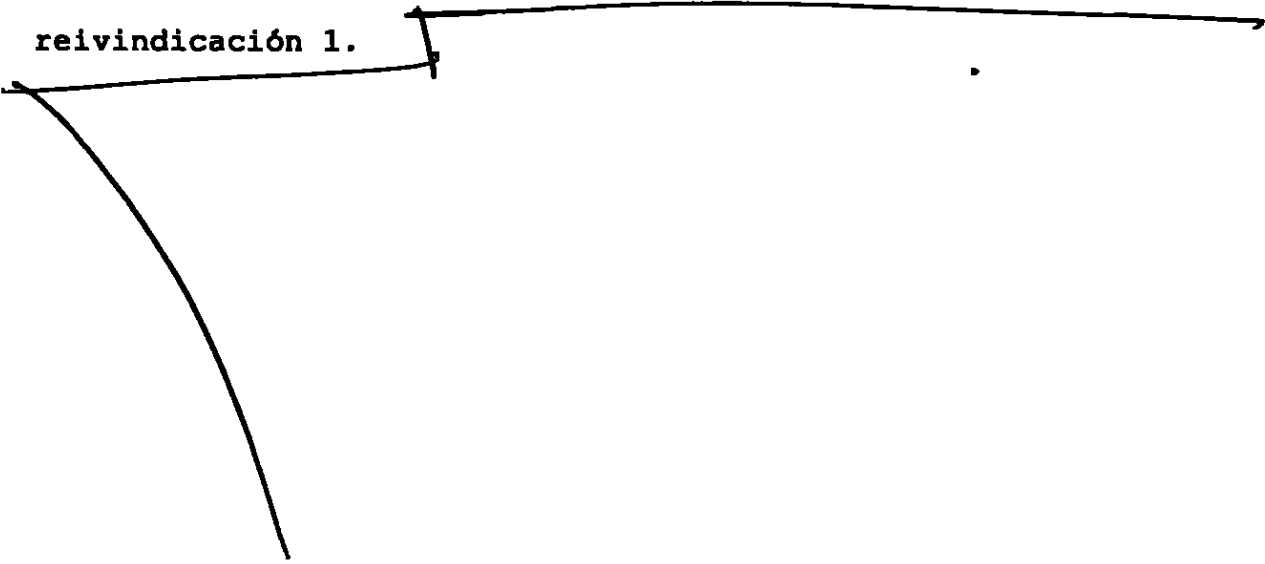
21.- Bases pirrómicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 20, CARACTERIZADAS porque R^{12} representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^{13} hasta R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.

22.- Bases pirrómicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 20, CARACTERIZADAS porque R^{12} representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos y R^{13} hasta R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.

23.- Bases pirrómicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 22, CARACTERIZADAS porque R^{13} representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^{14} y R^{15} tienen el significado según la reivindicación 1.

24.- Bases pirrómicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 22, CARACTERIZADAS porque R^{13} representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos y R^{14} y R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.

25.- Bases pirrómicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 24, CARACTERIZADAS porque R^{14} representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^{15} tiene el significado según la reivindicación 1.



26.- Bases pirrónicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 24, CARACTERIZADAS porque R^{14} representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos y R^{15} tiene el significado según la reivindicación 1.

27.- Bases pirrónicas según una de las reivindicaciones 1 a 26, CARACTERIZADAS porque R^{15} representa un radical C_{1-6} -alquilo.

28.- Bases pirrónicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 26, CARACTERIZADAS porque R^{15} representa un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos.

29.- Bases pirrónicas de Mannich según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque comprenden:

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

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

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-ilmetil}-piridina

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

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

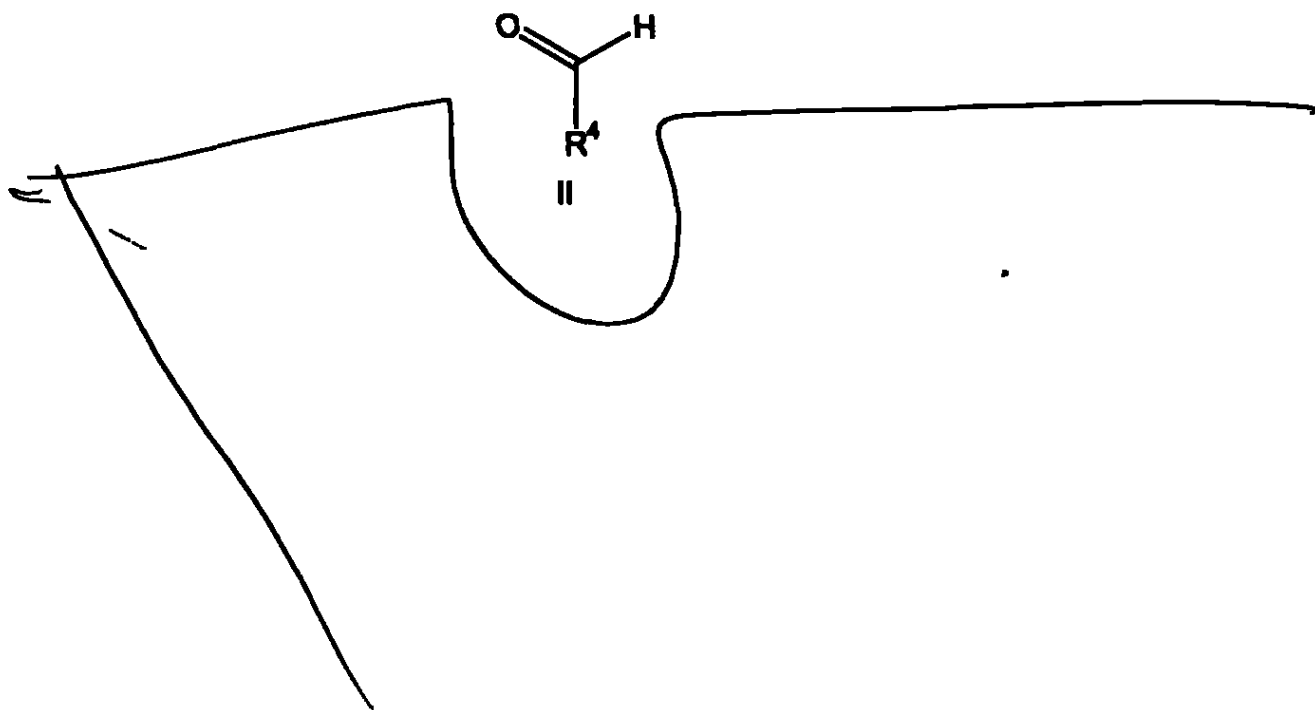
3-{2-[dimetilamino-(2-metoxifenil)-metil]-pirrol-1-il}-

propionitrilo

52
53

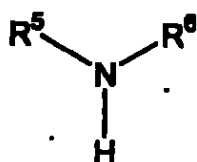
Dimetil-[fenil-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-metil]-amina
 2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina
 [(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-fenilmetil]-dimetilamina
 2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]tiobenzamida
 [(1-ter-butil-1H-pirrol-2-il)-fenilmetil]-dimetilamina
 2-[2-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina,
 1-metil-2-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-pirrol
 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-4-il-metil]-pirrol-1-il}-
 tiobenzamida.

30.- Procedimiento de preparación de bases pirrónicas de Mannich de la fórmula general I, según una de las reivindicaciones 1 a 29, CARACTERIZADO porque compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II,



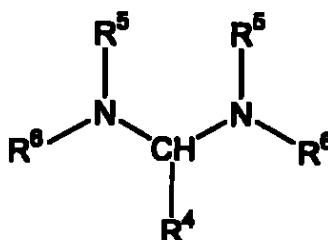
53
54

en la cual R^4 tiene el significado indicado en la fórmula general I, se hacen reaccionar en solución, en presencia de una base, a una temperatura preferiblemente desde -10°C hasta $+110^{\circ}\text{C}$, con aminas secundarias de la fórmula general III,



III

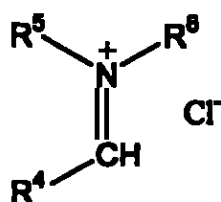
en la cual R^5 y R^6 tienen el significado indicado para la fórmula general I, dando compuestos de amina de la fórmula general IV



IV

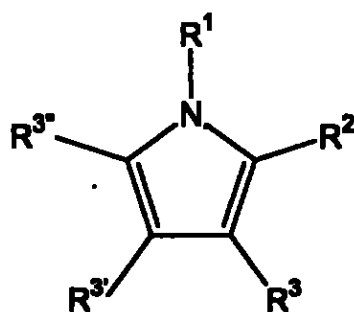
y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con cloruros de ácidos, en solventes absolutos, para dar sales de iminio de la fórmula general V

55A



V

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



VI

en la cual $R^2 = H$ y los radicales R^1 , R^3 , $R^{3'}$, y $R^{3''}$ y R^7 hasta R^{15} tienen los significados indicados para la fórmula general I y las bases pirrólicas de Mannich resultantes de la fórmula general I se purifican por lavado, y se aíslan por métodos convencionales.

31.- Procedimiento según la reivindicación 30, CARACTERIZADO porque los compuestos aldehídicos, aromáticos de

la fórmula general II se hacen reaccionar en un solvente orgánico, preferiblemente en tolueno con las aminas secundarias de la fórmula general III.

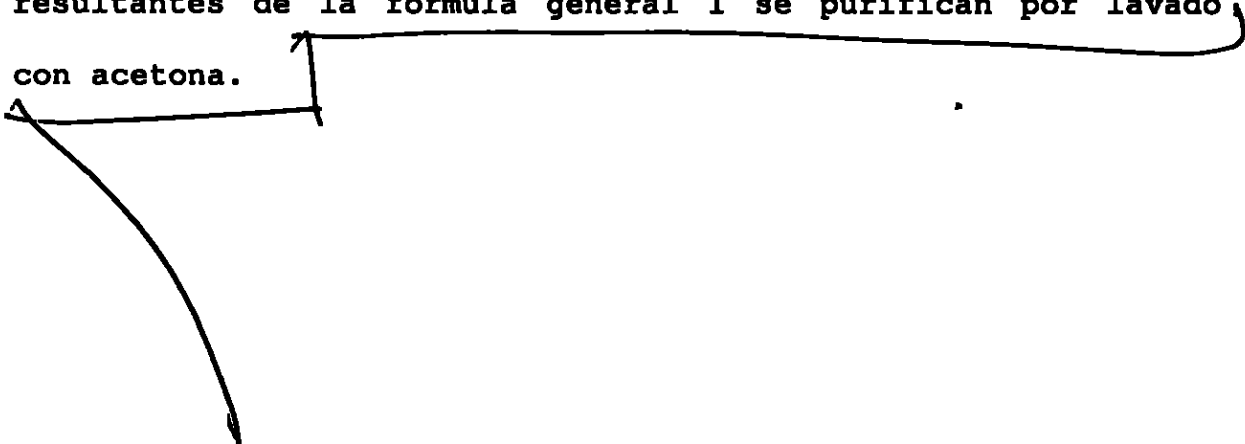
32.- Procedimiento según las reivindicaciones 30 ó 31, CARACTERIZADO porque los compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II se hacen reaccionar con las aminas secundarias de la fórmula general III en presencia de carbonato de potasio o anhídrido bórico como base.

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 cloruro de acetilo para dar 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 éter dietílico absoluto para dar sales de iminio de la fórmula general V.

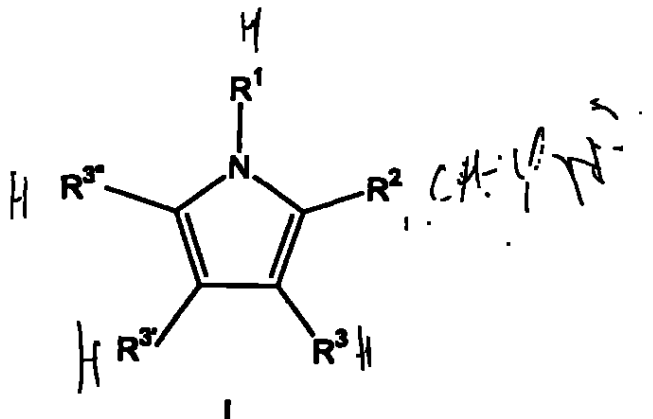
35.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 30 a 34, CARACTERIZADO porque las sales de iminio de la fórmula general V se hacen reaccionar en acetonitrilo con pirrol y/o compuestos de pirrol sustituidos.

36.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 30 a 35, CARACTERIZADO porque las bases pirrónicas de Mannich resultantes de la fórmula general I se purifican por lavado con acetona.



5750

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



en la cual R^1 representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo, heteroarilo, o un radical CN-, Br-, Cl- u OH-, o arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileno, preferiblemente C_{1-6} -alquilo, fenilo, furoilo, tiofeno o piridino no sustituido, o al menos monosustituido con F-, Cl-, Br-, NH_2 -, NO_2 -, $NH_2-(C=S)$ -, o COOH-, o un radical CN-, Br-, Cl- u OH- o arilo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquileno, con particular preferencia un radical fenilo o piridino no sustituido o al menos monosustituido con F- o $NH_2-(C=S)$ -,

R_2 representa $CH(R^4)N(R^5)(R^6)$,

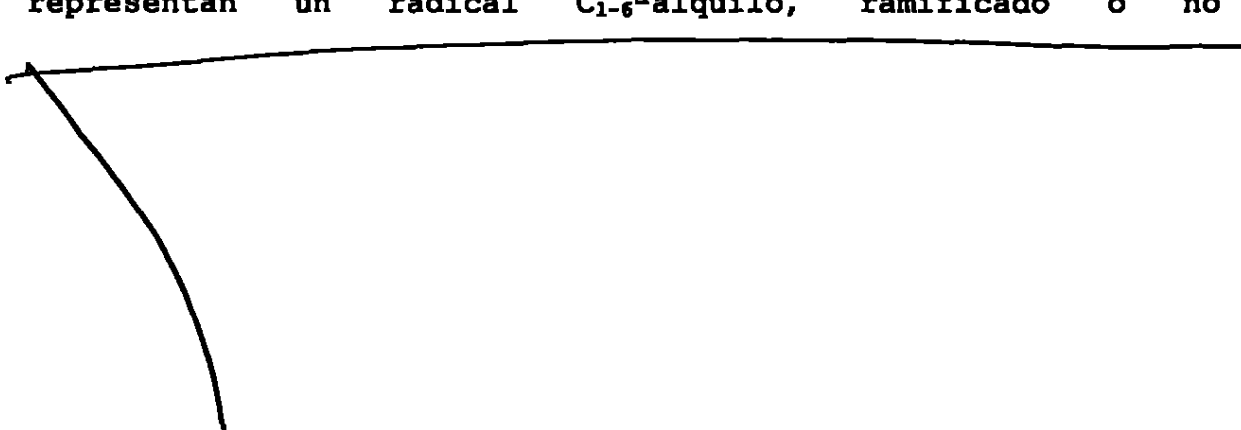
R^3 , $R^{3'}$, $R^{3''}$, pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , SO_2NH_2 , NHR^7 , SR^8 , OR^9 , $CO(OR^{10})$, $CH_2CO(OR^{11})$, COR^{15} , un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo, o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical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

B.S.

un radical C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos, y con particular preferencia representan H;

R^4 representa un radical fenilo no sustituido o al menos monosustituido con C_{1-4} -alquilo, C_{1-3} -alcoxi, halógeno, CF_3 , CN, O-fenilo u OH, preferiblemente un radical fenilo no sustituido o al menos monosustituido con radicales metilo, butilo terciario, metoxi, F, Cl, Br, o CF_3 y con particular preferencia fenilo no sustituido o 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-ter-butil-fenilo, 3-ter-butil-fenilo, 4-ter-butil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 5-bromo-2-fluoro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-cloro-5-fluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 3-bromo-4-fluoro-fenilo, 3-bromo-2-fluoro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, o 4-trifluorometil-fenilo, con particular preferencia un radical fenilo no sustituido,

R^5 , R^6 , pueden ser iguales o distintos, entre sí y representan un radical C_{1-6} -alquilo, ramificado o no



ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido o un radical fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido o al menos monosustituido, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo saturado, no sustituido o al menos monosustituido y con particular preferencia un radical CH₃,

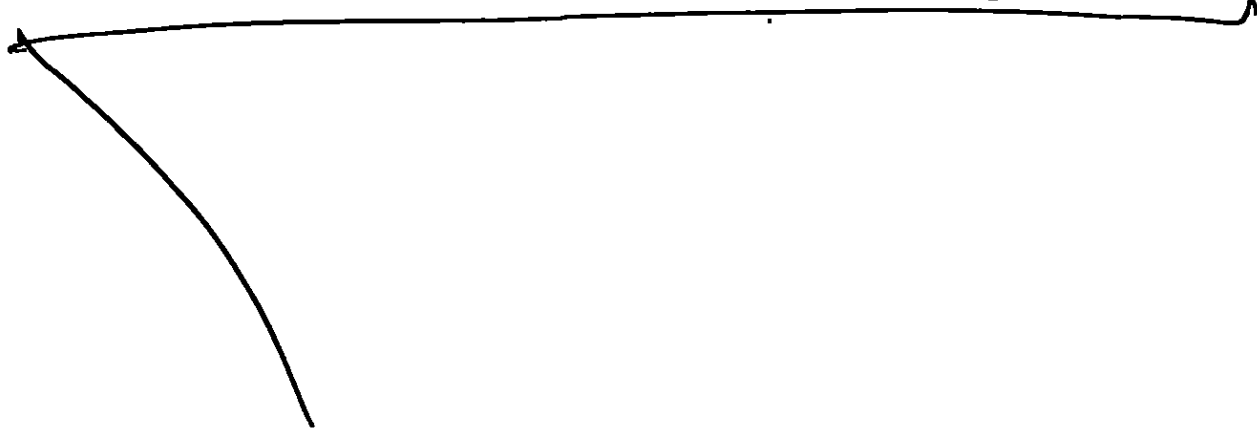
o R⁵ y R⁶ conjuntamente forman (CH₂)_n siendo n un número entero de 3 a 6 o (CH₂)₂O(CH₂)₂, preferiblemente (CH₂)_n siendo n un número entero 4 ó 5,

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

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

R⁹ representa H, COR¹³, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileno, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₂-alquileno,

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



de un radical C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos,

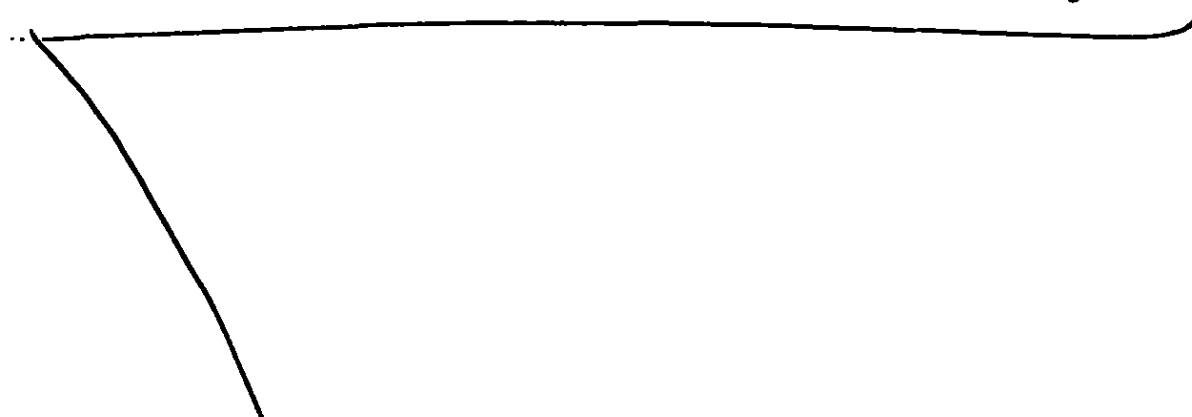
R^{11} representa H, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos,

R^{12} representa un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos,

R^{13} representa un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos,

R^{14} representa H, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquilenos, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos,

R^{15} representa $NHNH_2$, NHR^{14} , un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a



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

y/o sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, y/o las bases correspondientes y/o sales correspondientes con ácidos fisiológicamente tolerables, y eventualmente otras sustancias activas y/o excipientes.

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

39.- Medicamento según la reivindicación 38, CARACTERIZADO porque la proporción relativa de uno de los enantiómeros en la mezcla es de 5 a 45 mol %, preferiblemente 10 a 40 mol% con relación a la mezcla de enantiómeros.

A 40.- Medicamento según una de las reivindicaciones 37 a 39 para el tratamiento y/o para combatir dolores y/o reacciones inflamatorias y/o reacciones alérgicas y/o abuso de drogas y/o abuso de alcohol y/o diarrea y/o gastritis y/o úlcera y/o enfermedades cardiovasculares y/o incontinencia urinaria y/o depresión y/o estado de shock y/o migraña y/o narcolepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndrome hiperkinético.

81
62

41.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de 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 una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias.

43.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas.

44.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de abuso de drogas y/o alcohol.

45.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diarrea.

46.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de gastritis.

47.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de úlceras.

48.- ^X Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación

de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

49.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de 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 una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.

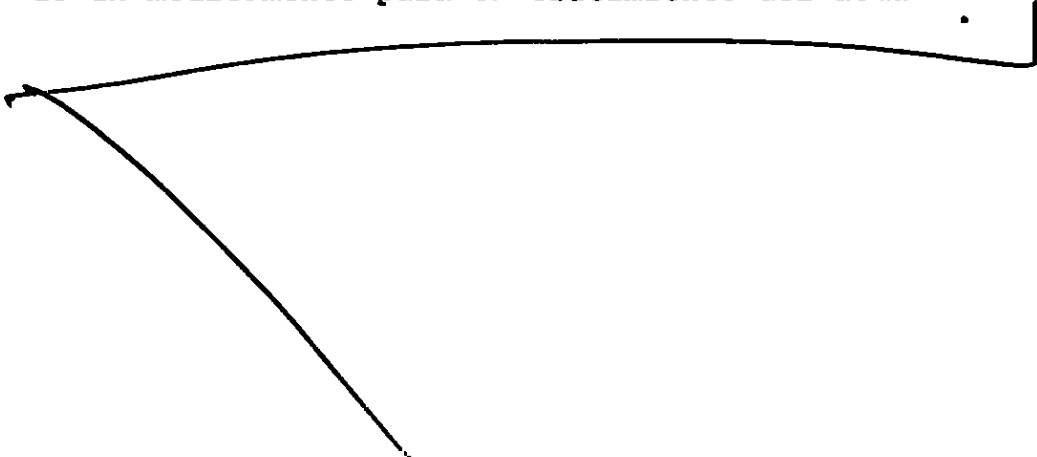
51.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de shock.

52.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de migrañas.

53.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de 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 una de 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 una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del asma.

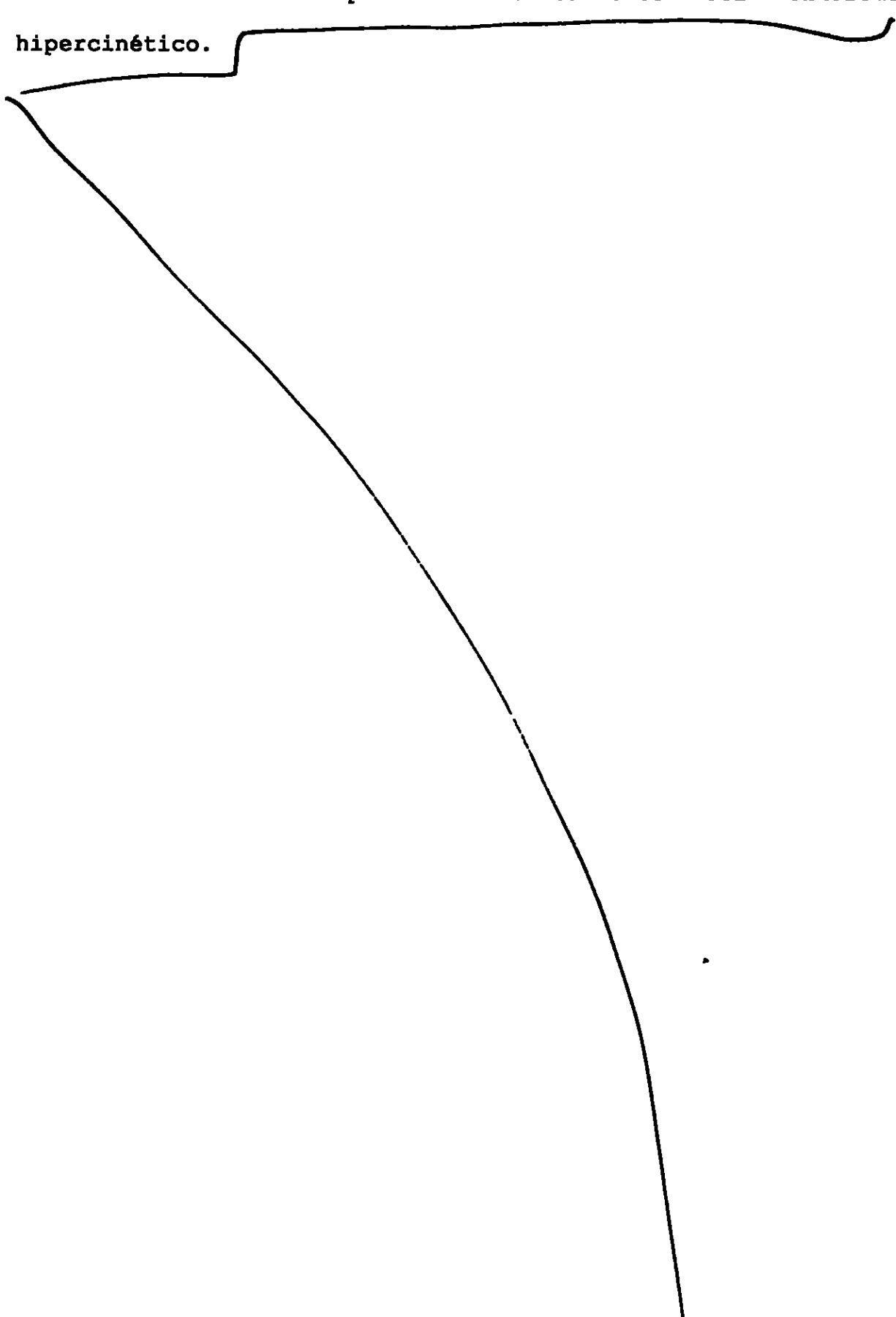


~~56~~

56.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma.

~~57~~

57.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome hipercinético.



1/1

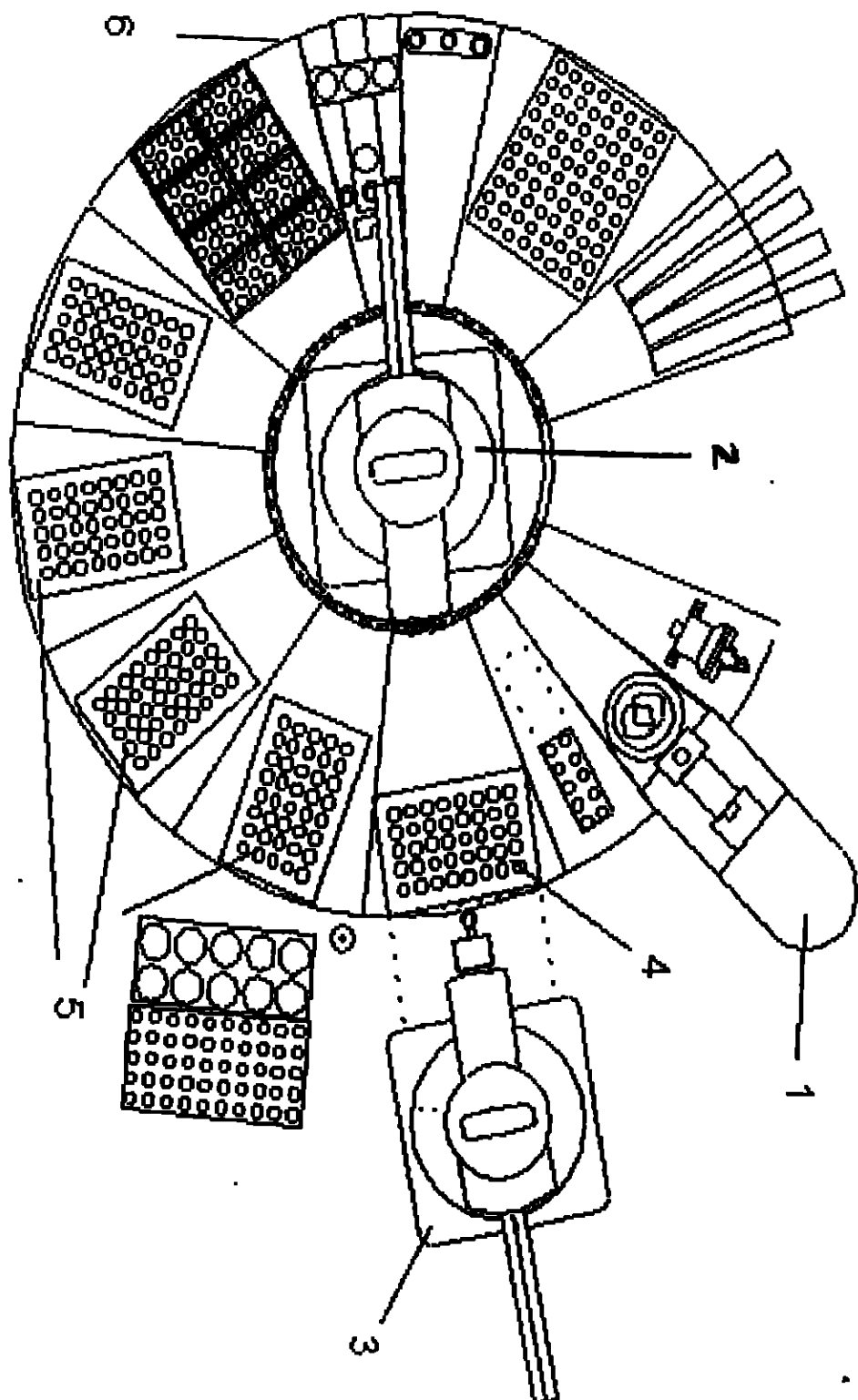
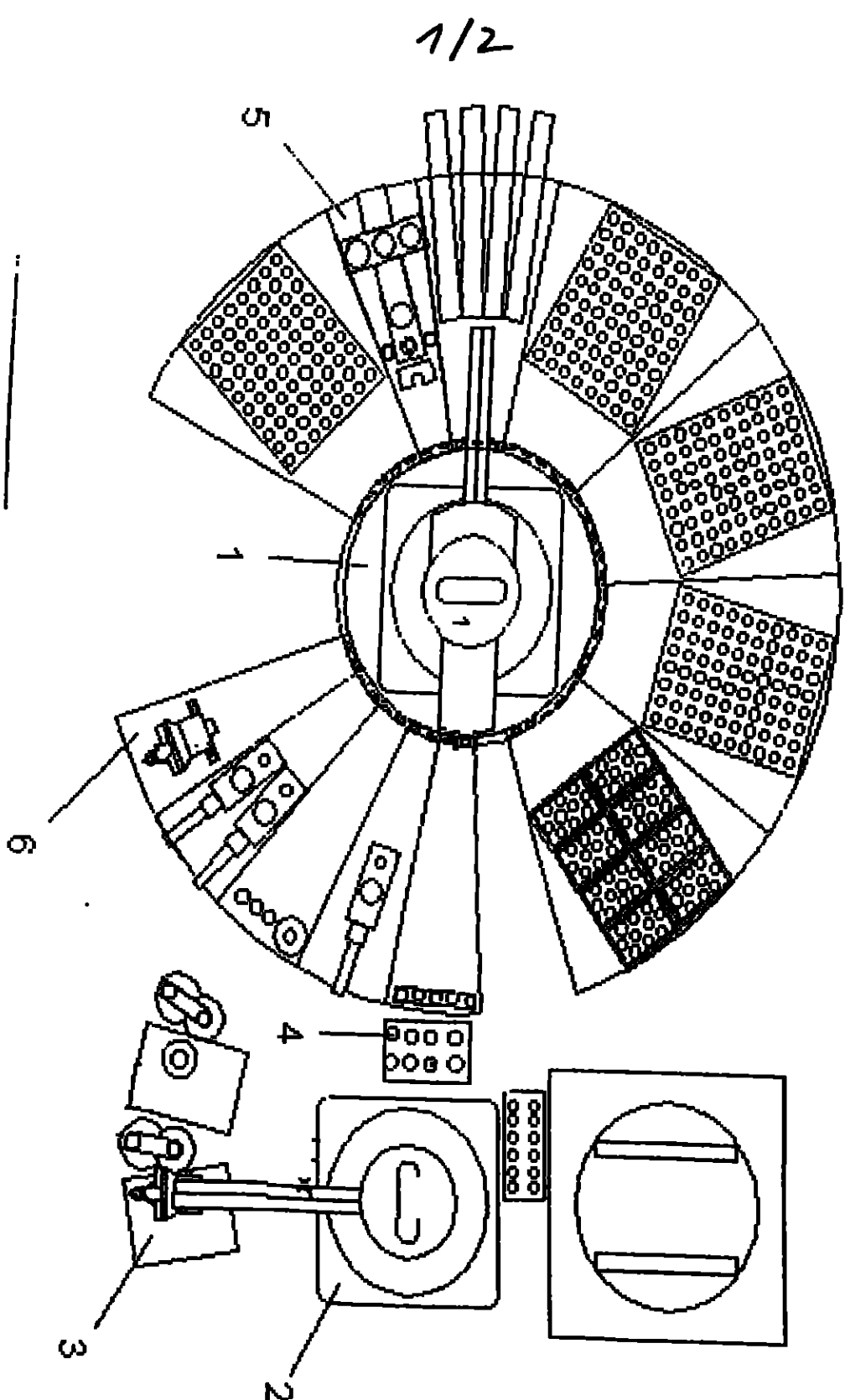


Figure 1

Figure 2



Se extr EP
66 para sub, cada.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- Descripción de la invención [☒]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [☐]
- Representación gráfica del esquema de trazado [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

423
Firma Responsable

Fecha: _____

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Fecha: 21 de Marzo del 2001.

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

_____domiciliado(a) en
Aachen - Alemania

doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA
RESTREPO .

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir y sustituir si

Revisado_____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



69 *at*

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

lco

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:	Radicación No.	00-97382
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0875
	Folios	001

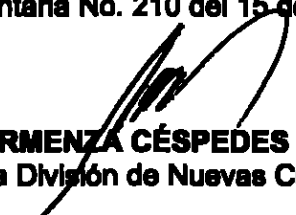
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2021.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia