

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

1

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

SOLICITANTE

Nombre: GRUNENTHAL GmbH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania.

Dirección: Zieglerstrasse 6 D-52078 Aachen Rep. Fed. de Alemania.

Teléfono: 326 42 70

Fax: 2126426

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Aachen, Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá

Teléfono: 326 42 70

Fax: 212 64 26

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 17.159.681 TP 10.784

4

Número de expediente:

00-097.382

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada Errores de transcripción y traducción

6

Comprobante de pago No. 10,635

Fecha 21/02/01

7

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA

C.C. 17.159.681

T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00097382 00000001

Folios: 74

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 10,635

FECHA : FEBRERO 21 DE 2001

Fecha (AMD): 2001-02-27 16:17:45

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEME

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2694153	21/02/2001	586,720.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	73,440.00
	TOTAL :	\$ 73,440.00

SON: SETENTA Y TRES MIL CUATROCIENTOS CUARENTA 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

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.

La invención se refiere a bases pirrónicas 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

100
26

productos analgésicos.

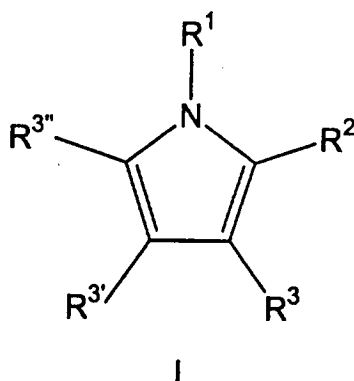
Por lo tanto la finalidad de la presente invención era la de proponer novedosos compuestos particularmente adecuados como sustancias activas en medicamentos.

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, síndromes hipercinéticos, falta de conación, bulimia, anorexia, catalepsia, como ansiolítico, para aumento de vigilia y/o de la libido.

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, particularmente contra dolores crónicos, 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, síndromes hipercinéticos, falta de conación, bulimia, anorexia, catalepsia, como ansiolítico, para aumento de vigilia y/o de la libido.

101
60

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



en la cual R^1 representa H, C_{1-10} -alquilo, arilo, heteroarilo, o uno de los radicales arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileo, CN-, Br-, Cl- u OH-, 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 arilo, CN-, Br-, Cl- u OH- ligado a través de un radical C_{1-3} -alquileo, 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 distintas 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} -alquileo, y preferiblemente representan H,

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 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-butyl-fenilo, 3-ter-butyl-fenilo, 4-ter-butyl-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 C_{1-6} -alquilo saturado, no sustituido o al menos monosustituido y con particular preferencia un radical CH_3 ,

o R^5 y R^6 conjuntamente forman $(CH_2)_n$ siendo n un número entero de 3 a 6 o $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, preferiblemente $(CH_2)_n$ siendo n un número entero 4 ó 5,

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, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -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, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -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, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -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 C₁₋₆-alquileo, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₂-alquileo,

R¹¹ representa H, un radical C₁₋₁₀-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,

R¹² representa un radical C₁₋₁₀-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,

R¹³ representa un radical C₁₋₁₀-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,

R¹⁴ representa H, un radical C₁₋₁₀-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,

R¹⁵ representa NHNH₂, NHR¹⁴, un radical C₁₋₁₀-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,

exceptuando el racemato del compuesto de la fórmula general I, en la cual R¹, R³, R^{3'} y R^{3''} respectivamente representan H, el radical R² = CH(R⁴)N(R⁵)(R⁶), el radical R⁴ representa fenilo y cada uno de los radicales R⁵ y R⁶ representan CH₃.

Bajo la definición de radicales alquilo se entienden radicales hidrocarburos, preferiblemente al menos monosustituídos con halógeno, OH, CN o CF₃, 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 monosustituídos 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.

3-{2-[(2-fluorofenil)piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
propionitrilo

2-[(4-bromofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-fenil-1H-pirrol

2-[2-(piperidin-1-il-m-tolilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina,

2-{2-[(4-bromo-2-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-piridina

2-{2-[(3-fenoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-
piridina

2-{2-[(3-fenoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
tiobenzamida

1-[[1-(2-cloroetil)-1H-pirrol-2-il]-(4-fluorofenil)-metil]-
piperidina

2-{2-[(3-fenoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
etanol

3-[2-(piperidin-1-il-m-tolilmetil)-pirrol-1-il]-propan-1-ol

3-{2-[(4-fluorofenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
propan-1-ol

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

1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-
piperidina

2-{2-[(2-cloro-6-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
fenilamina

2-{2-[(3-bromofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-
piridina

2-{2-[(3-bromo-4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}

ilmetil}-piridina

2-{2-[(2-cloro-6-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-piridina

4-[(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrol-2-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-benzonitrilo

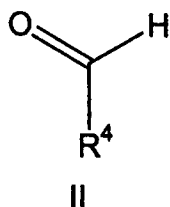
2-[(3-bromo-4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol

Acido 2-{2-[(5-bromo-2-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-benzoico

2-{2-[(5-bromo-2-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-tiobenzamida

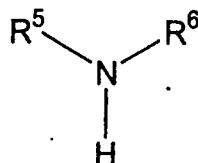
1-ter-butil-2-[(4-ter-butilfenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-pirrol

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,



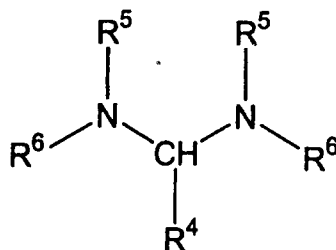
en la cual R^4 tiene el significado indicado en la fórmula general I, se hacen reaccionar en solución, preferiblemente en un solvente orgánico, con particular preferencia en tolueno, en presencia de una base, preferiblemente carbonato de potasio

o anhídrido bórico, a una temperatura preferiblemente desde -10°C hasta +110°C, con aminas secundarias de la fórmula general III,



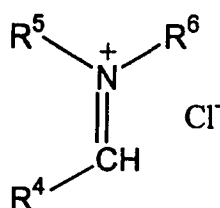
III

en la cual R⁵ y R⁶ tienen el significado indicado para la fórmula general I, dando compuestos de amina de la fórmula general IV



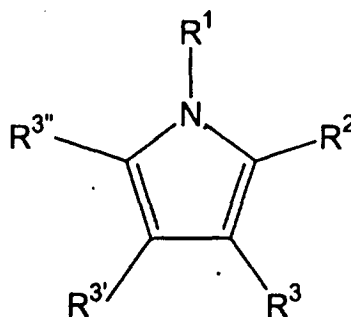
IV

y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con cloruros de ácidos, 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 , R^3' , y R^3'' y R^7 hasta R^{15} tienen los significados indicados para la fórmula general I dando las bases pirrólicas 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 pirrómicas 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 pirrómica 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 pirrómica 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, particularmente dolores crónicos 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 y/o falta de conciencia y/o bulimia y/o anorexia y/o catalepsia y/o como ansiolítico y/o para aumento de vigilia y/o de la libido.

La utilización del al menos una de las bases pirrónicas 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, particularmente dolores crónicos 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 y/o falta de conciencia y/o bulimia y/o anorexia y/o catalepsia y/o como ansiolítico

y/o para aumento de vigilia y/o de la libido, 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 pirrónicas 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 pirrónicas 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.

La investigación de la inhibición de la reabsorción de serotonina (inhibición de absorción 5-HT) se efectuó por los métodos descritos por M.Ch.Frink, H.H.Hennies, W. Englberger, M. Haurand y B. Wilffert, *Arzneim.Forsch./Drug Res.* 46(III), 11, 1996, pág. 1029-1036, que se considera parte de la presente a título de referencia.

Para llevar a cabo estas investigaciones se aisló sinaptosomas frescos de áreas de cerebro de rata, usándose la así llamada "fracción P2", preparada según las especificaciones de E.G.Gray y V.P.Whittaker, *J.Anat.* 76, pag. 79-88. Esta bibliografía también se considera parte de la

presente como referencia. Para la determinación de la absorción 5-HT se aislaron estas partículas vesiculares del puente y la medula oblongada de cerebros de rata macho.

Se determinaron los siguientes valores para el transportador 5-HT:

Absorción 5-HT: $K_m = 0,084 \pm 0,011 \mu M$

V_{MAX} : $38,13 \pm 4,52$ pmol/min/mg proteína

Los resultados de estos ensayos están indicados como sendos promedios de 2 ensayos en paralelo.

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

H-
A

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 aminorales 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 aldehídrico 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 aminorales 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 termostatzado a 0°C. El robot 2 (referencia 3) agregó luego por pipeteado y sucesivamente los siguientes reactivos:

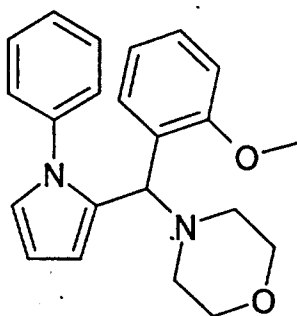
- 1.) 1 ml de una solución 0,1 M de pirrol o un compuesto de pirrol sustituido de la fórmula general IV en acetonitrilo.
- 2.) 1,2 ml de una solución 0,1 M de una sal de iminio de la fórmula general V en acetonitrilo.

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

177 3

de síntesis 3 dio 7,61 g (correspondiente al 38% del rendimiento teórico) de cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4

2. Etapa

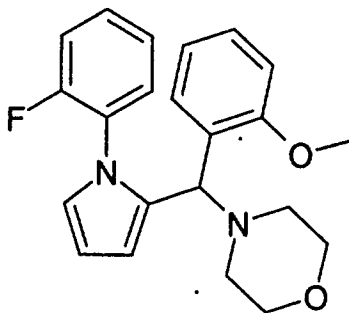
4-[(2-metoxifenil)-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-metil]-morfolina

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

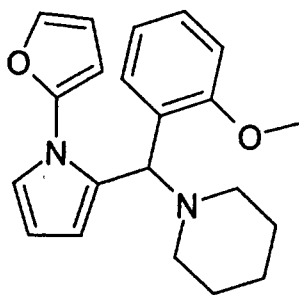
La preparación se llevó a cabo según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrol y cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4, preparado según el Ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

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

Ejemplo 3:

123-2



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

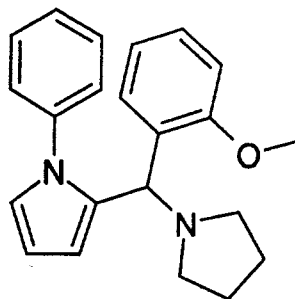
1-[(1-furan-2-il-1H-pirrol-2-il)-2-metoxifenil)-metil]-piperidina

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.

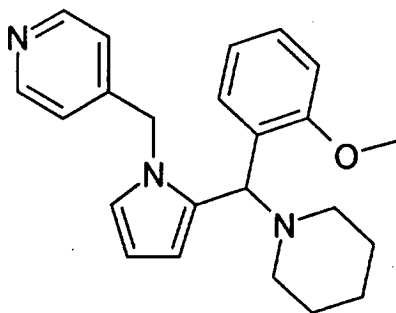
2. Etapa

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⁺)

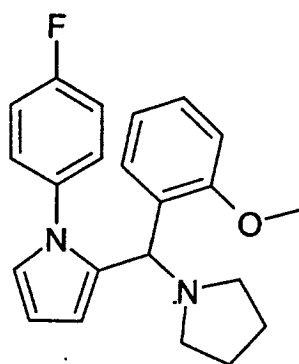
Ejemplo 5:

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

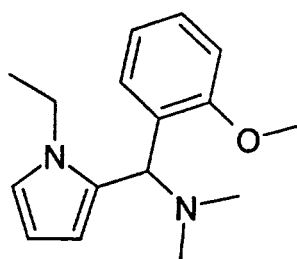
R6
23

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

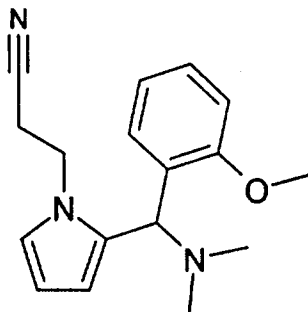
La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-1H-pirrol y cloruro de (2-

metoxi-benciliden)-dimetil-amonio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

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

Ejemplo 8:



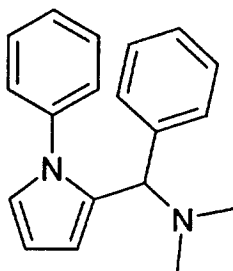
3-{2-[dimetilamino-(2-metoxifenil)-metil]-pirrol-1-il}-
propionitrilo

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:



108-5

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:

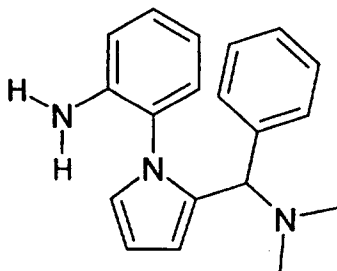
Dimetil-[fenil-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-metil]-amina

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

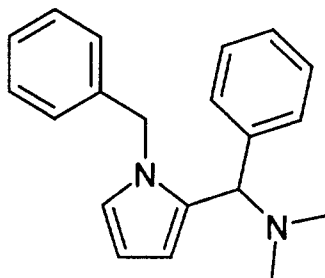
La preparación se llevó a cabo según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-pirrol-1-il-fenilamina y

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:



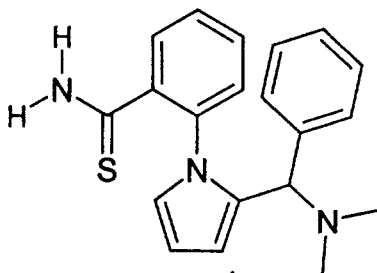
[(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-fenilmetil]-dimetilamina

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:



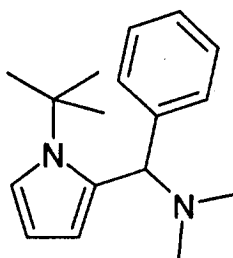
2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]-tiobenzamida

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:



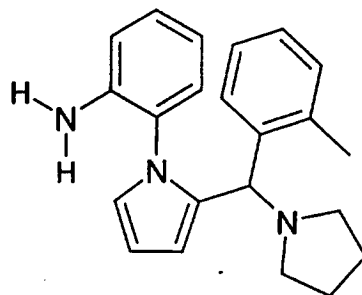
[(1-ter-butil-1H-pirrol-1-il)-fenilmetil]-dimetilamina

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

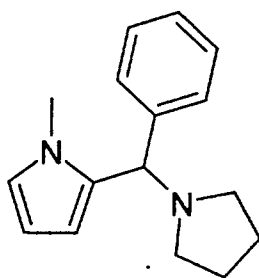
2-[2-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina

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

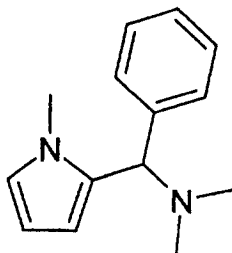
1-metil-2-(fenilpirrolidin-1-metil)-1H-pirrol

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

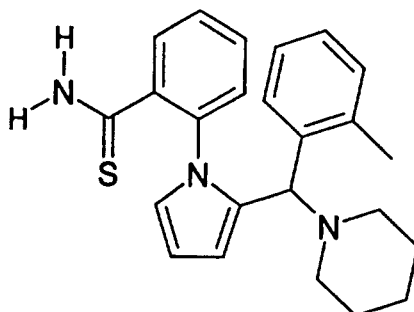
La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-pirrol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio, preparado según el Ejemplo 9.

123
136

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.

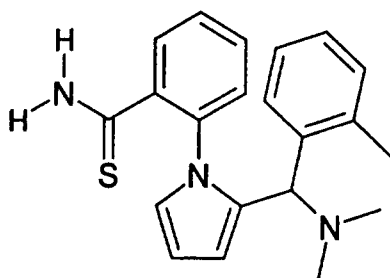
2. Etapa

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-bencililiden)-piperidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS(EI) m/z: 305,4, 275,5(M⁺).

154
w**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 ml) 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.

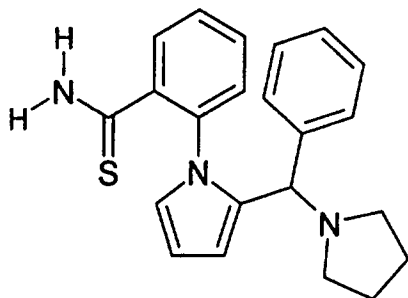
2. Etapa

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:

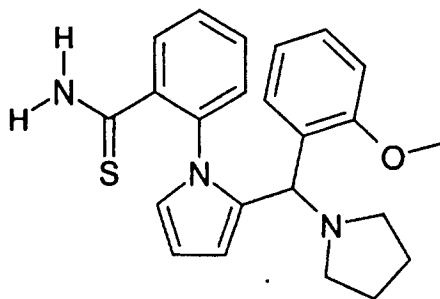
MS(EI) m/z: 351,1, 305,4(M⁺).

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

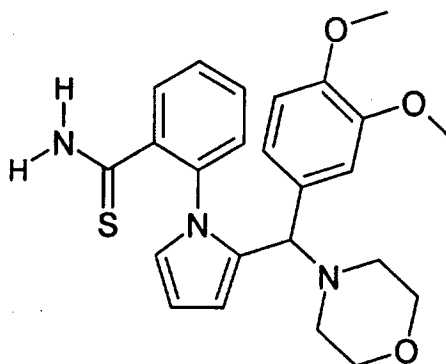
La preparación se efectuó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-pirrol-1-il-tiobenzamida y

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

2. Etapa

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

La preparación se efectuó según la instrucción general de

37
48

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^{*}).

Ejemplo 22:

3-{2-[(2-fluorofenil)piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-propionitrilo

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 3-pirrol-1-il-propionitrilo y cloruro de 1-(2-fluoro-benciliden)-piperidinio, preparado según el ejemplo 3 a partir de 2-fluorobenzaldehído y piperidina.

Ejemplo 23:

2-[(4-bromofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-fenil-1H-pirrol

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-fenil-1H-pirrol y cloruro de 1-(4-bromo-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo 3 a partir de 4-bromobenzaldehído y pirrolidina.

Ejemplo 24:

2-[2-(piperidin-1-il-m-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-(3-metil-benciliden)-piperidinio, preparado según el ejemplo 3 a partir de 3-metilbenzaldehído y piperidina.

Ejemplo 25:

2-{2-[(4-bromo-2-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}

ilmetil}-piridina

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-pirrol-1-il-metilpiridina y cloruro de 1-(4-bromo-2-fluoro-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo 3 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído y pirrolidina.

Ejemplo 26:

2-{2-[(3-fenoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-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-(3-fenoxi-benciliden)-piperidinio, preparado según el ejemplo 3 a partir de 3-fenoxibenzaldehído y piperidina.

Ejemplo 27:

2-{2-[(3-fenoxifenil)-piperidin-1-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 1-(3-fenoxi-benciliden)-piperidinio, preparado según el ejemplo 3 a partir de 3-fenoxibenzaldehído y piperidina.

Ejemplo 28:

1-[[1-(2-cloroetil)-1H-pirrol-2-il]-(4-fluorofenil)-metil]-piperidina

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-pirrol-1-il-cloroetano y cloruro de

+B. 2

1-(4-fluoro-benciliden)-piperidinio, preparado según el ejemplo 3 a partir de 4-fluorobenzaldehído y piperidina.

Ejemplo 29:

2-{2-[(3-fenoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
etanol

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-pirrol-1-il-etanol y cloruro de 1-(3-fenoxi-benciliden)-piperidinio, preparado según el ejemplo 3 a partir de 3-fenoxibenzaldehído y piperidina.

Ejemplo 30:

3-[2-(piperidin-1-il-m-tolilmetil)-pirrol-1-il]-propan-1-ol

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 3-pirrol-1-il-propanol y cloruro de 1-(3-metil-benciliden)-piperidinio, preparado según el ejemplo 3 a partir de 3-metil-benzaldehído y piperidina.

Ejemplo 31:

3-{2-[(4-fluorofenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
propan-1-ol

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 3-pirrol-1-il-propanol y cloruro de 1-(4-fluoro-benciliden)-piperidinio, preparado según el ejemplo 3 a partir de 4-fluoro-benzaldehído y piperidina.

Ejemplo 32:

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

La preparación se efectuó según la instrucción general de

síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-pirrol y cloruro de 1-(4-fluoro-benciliden)-piperidinio, preparado según el ejemplo 3 a partir de 4-fluoro-benzaldehído y piperidina.

Ejemplo 33:

1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-piperidina

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-pirrol y cloruro de 1-(4-trifluorometil-benciliden)-piperidinio, preparado según el ejemplo 3 a partir de 4-trifluorometil-benzaldehído y piperidina.

Ejemplo 34:

2-{2-[(2-cloro-6-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-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-cloro-6-fluoro-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo 4 a partir de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído y pirrolidina.

Ejemplo 35:

2-{2-[(3-bromofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-piridina

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-pirrol-1-il-metilpiridina y cloruro de 1-(3-bromo-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el

ejemplo 4 a partir de 3-bromobenzaldehído y pirrolidina.

Ejemplo 36:

2-{2-[(3-bromo-4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-piridina

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-pirrol-1-il-metilpiridina y cloruro de 1-(3-bromo-4-fluoro-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo 4 a partir de 3-bromo-4-fluoro-benzaldehído y pirrolidina.

Ejemplo 37:

2-{2-[(2-cloro-6-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-piridina

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-pirrol-1-il-metilpiridina y cloruro de 1-(2-cloro-6-fluoro-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo 4 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y pirrolidina.

Ejemplo 38:

4-[(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrol-2-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-benzonitrilo

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-pirrol-1-il-metilpiridina y cloruro de 1-(4-ciano-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo 4 a partir de 4-ciano-benzaldehído y pirrolidina.

Ejemplo 39:

2-[(3-bromo-4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol y cloruro de 1-(3-bromo-4-fluoro-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo 4 a partir de 3-bromo-4-fluoro-benzaldehído y pirrolidina.

Ejemplo 40:

Acido 2-{2-[(5-bromo-2-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-benzoico

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de ácido 1-benzoico-1H-pirrol y cloruro de 1-(5-bromo-2-fluoro-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo 4 a partir de 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído y pirrolidina.

Ejemplo 41:

2-{2-[(5-bromo-2-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-tiobenzamida

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de ácido 2-pirrol-1-il-tiobenzamida y cloruro de 1-(5-bromo-2-fluoro-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo 4 a partir de 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído y pirrolidina.

Ejemplo 42:

1-ter-butil-2-[(4-ter-butilfenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-

143-
A
O

pirrol

La preparación se efectuó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-ter-butil-1H-pirrol y cloruro de 1-(4-ter-butil-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo 4 a partir de 4-ter-butil-benzaldehído y pirrolidina.

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.

Los compuestos de la invención también demostraron en los ensayos realizados una inhibición de la reabsorción de serotonina.

Los resultados de ensayos seleccionados de la reabsorción de serotonina están reproducidos en la siguiente tabla 1:

Tabla 1

Ejemplo No.	Inhibicion Absorcion de 5HT en %
22	83
23	57
24	59
25	52
26	71
27	44
28	40
29	48
30	43
31	50
32	42
33	55
34	39

35	43
36	63
37	39
38	45
39	37
40	51
41	41
42	53

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.

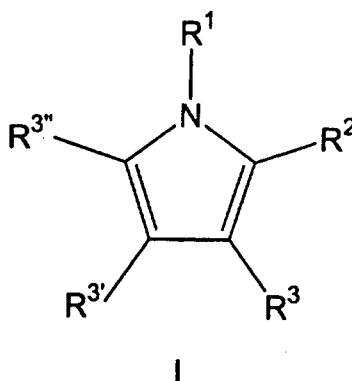
Los resultados de ensayos de Writhing elegidos están resumidos en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2: Ensayo de analgesia en el test de Writhing en el ratón

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

REIVINDICACIONES

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



en la cual R¹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo, o CN-, Br-, Cl- u OH- o arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileno,

R₂ representa CH(R⁴)N(R⁵)(R⁶),

R³, R^{3'}, R^{3''}, pueden ser iguales o distintos 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-alquileno,

R⁴ representa un radical fenilo no sustituido o al menos monosustituido con C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, halógeno, CF₃, CN, O-fenilo u OH;

R⁵, R⁶, pueden ser iguales o distintos entre sí y representan un radical C₁₋₆-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,

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} -alquileo,

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} -alquileo,

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} -alquileo,

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} -alquileo,

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} -alquileo,

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} -alquileo,

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} -alquileo,

R^{14} representa H, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o

H J

heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileo,

R¹⁵ representa NHNH₂, NHR¹⁴, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileo,

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 R¹, R³, R^{3'} y R^{3''} respectivamente representan H, el radical R² = CH(R⁴)N(R⁵)(R⁶), el radical R⁴ representa fenilo y cada uno de los radicales R⁵ y R⁶ representan CH₃.

2.- Bases pirrómicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque R¹ representa un radical C₁₋₆-alquilo y los radicales R² a R¹⁵, así como R^{3'} y R^{3''} tienen el significado según la reivindicación 1.

3.- Bases pirrómicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque R¹ representa un radical, CN, Br, Cl, u OH o arilo ligado a través de un 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 pirrómicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque el radical R¹ representa un radical fenilo, furoilo, tiofeno o piridina, no

149
145

sustituido o al menos monosustituido con F, Cl, Br, NH_2 , NO_2 , $\text{NH}_2\text{-(C=S)}$, COOH , preferiblemente un radical fenilo o piridina no sustituido o al menos monosustituido con F o $\text{NH}_2\text{-(C=S)}$ y los radicales R^2 a R^{15} así como $\text{R}^{3'}$ y $\text{R}^{3''}$ 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 R^3 , $\text{R}^{3'}$ o $\text{R}^{3''}$ representa H y los demás radicales R^3 , $\text{R}^{3'}$ o $\text{R}^{3''}$ y R^4 a R^{15} 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 R^3 , $\text{R}^{3'}$ o $\text{R}^{3''}$ representa un radical C_{1-6} -alquilo y los demás radicales R^3 , $\text{R}^{3'}$ o $\text{R}^{3''}$ y R^4 hasta R^{15} 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 R^3 , $\text{R}^{3'}$ o $\text{R}^{3''}$ representan un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquilenos y los demás radicales R^3 , $\text{R}^{3'}$ o $\text{R}^{3''}$ 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 ,

49
A
96

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-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, 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 pirrómicas 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 pirrómicas 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 pirrómicas 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} -alquilenos y los radicales R^8 a R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.

13.- Bases pirrómicas 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 pirrómicas 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 pirrómicas 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 pirrómicas 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 pirrómicas 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 pirrómicas 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 pirrómicas 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

B
A
6

según la reivindicación 1.

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

28.- Bases pirrólicas 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

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.
3-{2-[(2-fluorofenil)piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
propionitrilo
2-[(4-bromofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-fenil-1H-pirrol
2-[2-(piperidin-1-il-m-tolilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina,
2-{2-[(4-bromo-2-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-
ilmetil}-piridina
2-{2-[(3-fenoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-
piridina
2-{2-[(3-fenoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
tiobenzamida
1-[[1-(2-cloroetil)-1H-pirrol-2-il]-(4-fluorofenil)-metil]-
piperidina
2-{2-[(3-fenoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
etanol
3-[2-(piperidin-1-il-m-tolilmetil)-pirrol-1-il]-propan-1-ol
3-{2-[(4-fluorofenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
propan-1-ol
1-[(4-fluorofenil)-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metil]-piperidina

35/52

1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metil]-
piperidina

2-{2-[(2-cloro-6-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
fenilamina

2-{2-[(3-bromofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-
piridina

2-{2-[(3-bromo-4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-
piridina

2-{2-[(2-cloro-6-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-
piridina

4-[(1-piridin-2-ilmetil-1H-pirrol-2-il)-pirrolidin-1-ilmetil]-
benzonitrilo

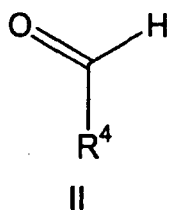
2-[(3-bromo-4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol

Acido 2-{2-[(5-bromo-2-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-benzoico

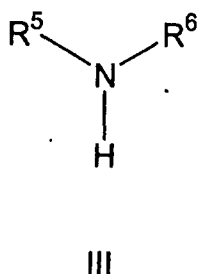
2-{2-[(5-bromo-2-fluorofenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-tiobenzamida

1-ter-butil-2-[(4-ter-butilfenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-pirrol

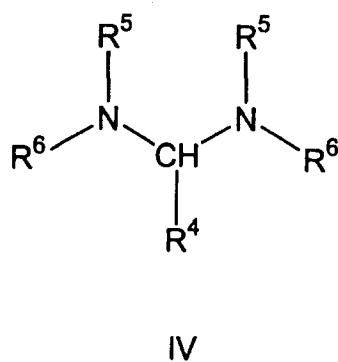
30.- Procedimiento de preparación de bases pirrónicas de Mannich de la fórmula general I, según una de las reivindicaciones 1 a 29, CARACTERIZADO porque compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II,



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,

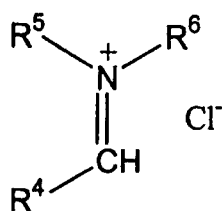


en la cual R^5 y R^6 tienen el significado indicado para la fórmula general I, dando compuestos de amina de la fórmula general IV



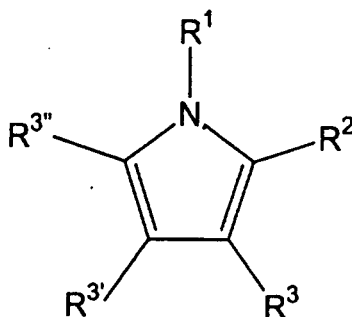
y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con cloruros de

ácidos, en solventes absolutos, 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, 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 , R^3' , y R^3'' y R^7 hasta R^{15} tienen los significados indicados para la fórmula general I y las bases pirrómicas de Mannich resultantes de la fórmula general I se purifican por lavado, y se aíslan por métodos convencionales.

B5

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.

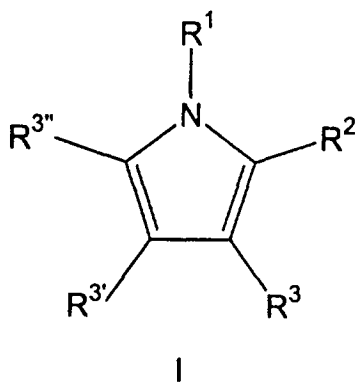
34.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 30 a 33, CARACTERIZADO porque los compuestos de amina de la fórmula general IV se hacen reaccionar en éter dietílico absoluto para dar sales de iminio de la fórmula general V.

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.

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



en la cual R¹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo, o un radical CN-, Br-, Cl- u OH-, o arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquilenos, 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 CN-, Br-, Cl- u OH- o arilo 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 distintos 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,

10/5

un radical C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₂-alquilenos, y con particular preferencia representan H;

R⁴ representa un radical fenilo no sustituido o al menos monosustituido con C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, halógeno, CF₃, 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 CF₃ 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-butyl-fenilo, 3-ter-butyl-fenilo, 4-ter-butyl-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,

R⁵, R⁶, pueden ser iguales o distintos entre sí y representan un radical C₁₋₆-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 C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente un radical C₁₋₆-alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₂-alquilenos,

R¹¹ 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-alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₂-alquilenos,

R¹² representa 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,

R¹³ representa 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,

R¹⁴ 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,

R¹⁵ representa NHNH₂, NHR¹⁴, un radical C₁₋₁₀-alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a

163 5

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.

40.- Medicamento según una de las reivindicaciones 37 a 39 para el tratamiento y/o para combatir dolores, preferiblemente dolores crónicos 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 y/o falta de

conación y/o bulimia y/o anorexia y/o catalepsia y/o como ansiolítico y/o para aumento de vigilia y/o de la libido.

41.- 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 según la reivindicacion 41 para combatir dolores cronicos.

43.- 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.

44.- 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.

45.- 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.

46.- 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.

47.- 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.

48.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I

15/29

según una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de úlceras.

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 enfermedades cardiovasculares.

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 incontinencia urinaria.

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 depresiones.

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 estados de shock.

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 migrañas.

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 narcolepsia.

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 de sobrepeso.

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 asma.

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 glaucoma.

58.- 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.

59.- 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 falta de conciencia.

60.- 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 bulimia.

61.- 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 anorexia.

62.- 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 catalepsia.

63.- 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 la ansiolisis.

64.- 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 aumento de vigilia.

65.- 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 aumento de la libido.