



DATOS DEL SOLICITANTE

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

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Alemania

Departamento o Estado 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 LLOREDA

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

Ciudad Alemania Teléfono 0598 2 402 4002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(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) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/40

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

SUM INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00097382

Folios: 68

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

NIT : 000176409

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 77,025

FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2000

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
JOSE LLOREDA CANACHO & SOCIOCONSIGNACION		BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00110-6	2537090	11,326,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	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 N°.

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 LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA 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 LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

7

S
n

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.

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

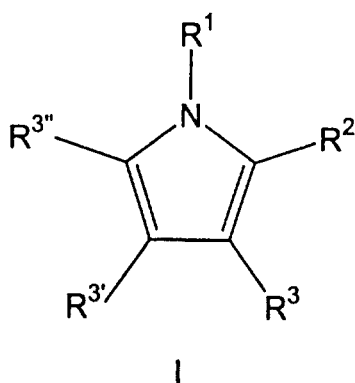
investigando en escala universal para encontrar otros productos analgésicos.

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,



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

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

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

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

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 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,

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

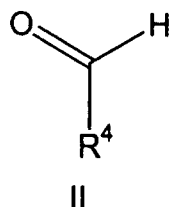
4-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il]-(2-metoxifenil)-metil]-morfolina

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

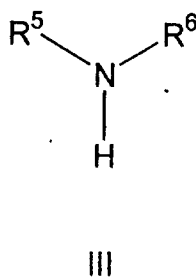
2-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-fenil-1H-pirrol
4-{2-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-ilmetil}-
piridina
1-(4-fluorofenil)-2[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-
pirrol
[(1-etil-1H-pirrol-2-il)-(2-metoxifenil)-metil]-dimetilamina
3-{2-[dimetilamino-(2-metoxifenil)-metil]-pirrol-1-il}-
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

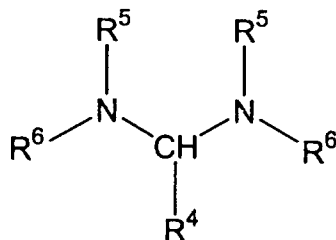
la fórmula general I, que se caracteriza porque compuestos de aldehídos aromáticos de la fórmula general II,



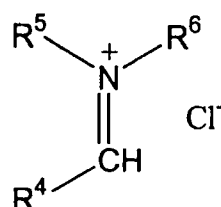
en la cual R^4 tiene el significado indicado en la fórmula general I, se hacen reaccionar en solución, preferiblemente en un solvente orgánico, con particular preferencia en tolueno, en presencia de una base, preferiblemente carbonato de potasio o anhídrido bórico, a una temperatura preferiblemente desde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

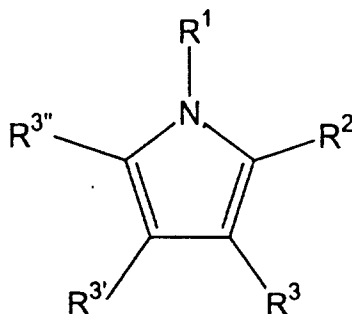


y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con cloruros de ácidos, preferiblemente con cloruro de acetilo en solventes absolutos, preferiblemente en éter dietílico para dar sales de iminio de la fórmula general V



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

invencion 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 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.

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 pirrómicas de Mannich de la fórmula general I:

Instrucción general de síntesis 4:

La síntesis de las bases pirrómicas 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.

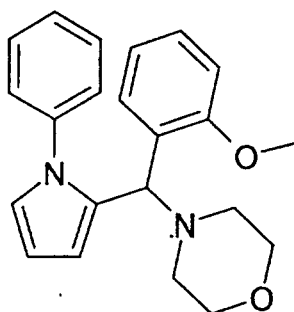
Para la síntesis un tubito de fondo redondo de vidrio (diámetro 16 mm, longitud 125 mm), provisto de rosca fue

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

2. Etapa

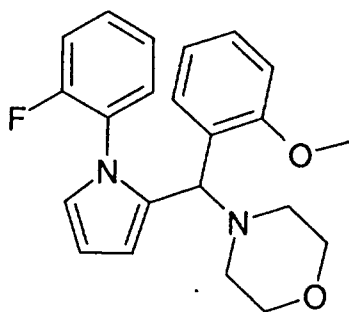
4-[(2-metoxifenil)-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-metil]-morfolina

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:



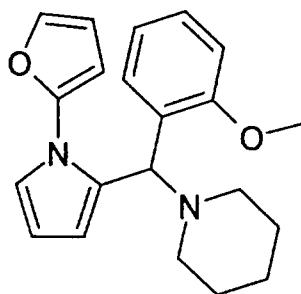
4-[[1-(2-fluorofenil)-1H-pirrol-2-il]-(2-metoxifenil)-metil]-morfolina

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

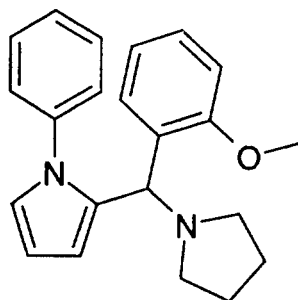
1-[(1-furan-2-il-1H-pirrol-2-il)-2-metoxifenil)-metil]-piperidina

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

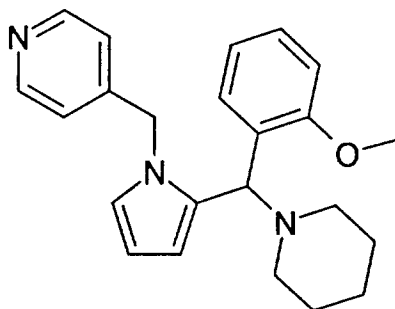
2-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-fenil-1H-pirrol

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:



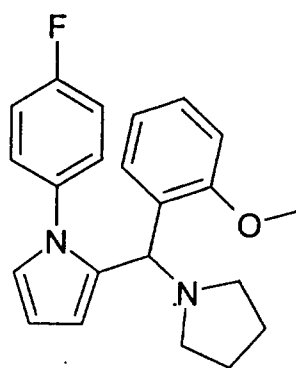
4-{2-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-pirrol-1-il-metil}-piridina

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:



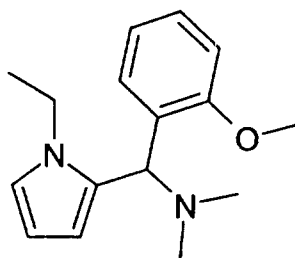
1-(4-fluorofenil)-2-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-pirrol

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

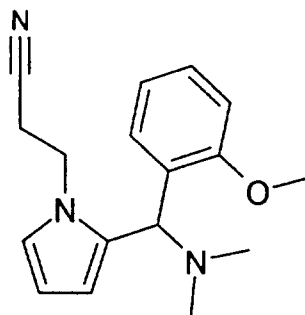
[(1-etil-1H-pirrol-2-il)-(2-metoxifenil)-metil]-dimetilamina

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:

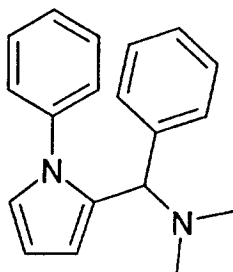


3-{2-[dimetilamino-(2-metoxifenil)-metil]-pirrol-1-il}-propionitrilo

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:

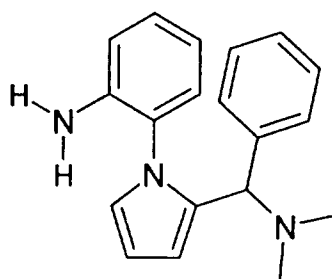
Dimetil-[fenil-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-metil]-amina

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:



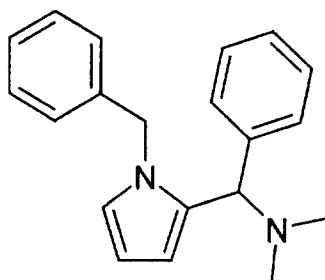
2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina

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:



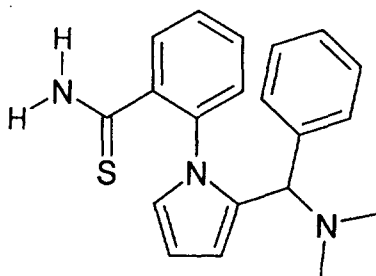
[(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-fenilmetil]-dimetilamina

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:



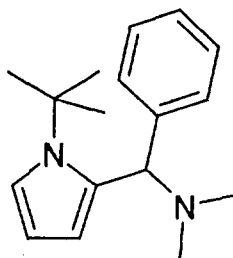
2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]-tiobenzamida

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:

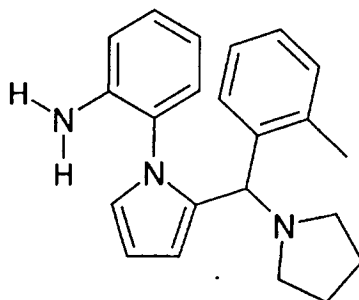


[(1-ter-butil-1H-pirrol-1-il)-fenilmetil]-dimetilamina

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

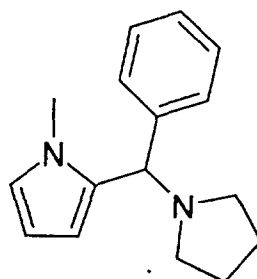
2-[2-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina

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

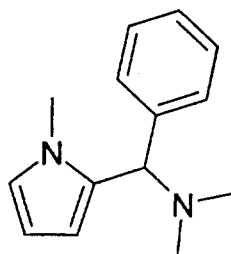
1-metil-2-(fenilpirrolidin-1-metil)-1H-pirrol

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:



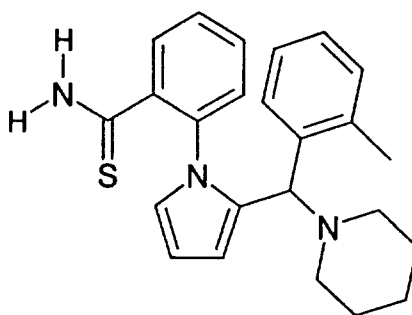
Dimetil-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)fenilmetil]-amina

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-benciliden)-piperidinio.

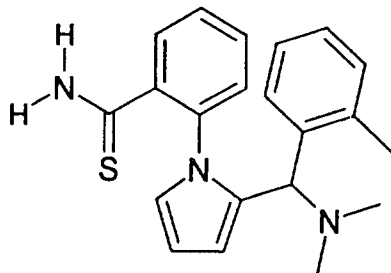
2. Etapa

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 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

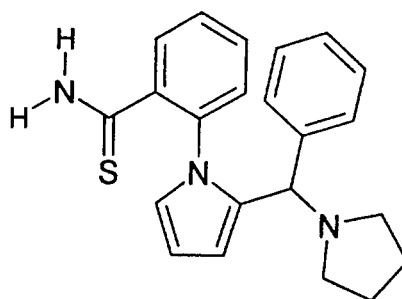
2-[2-(dimetilamino-o-tolilmetil)-pirrol-1-il]-tiobenzamida

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:



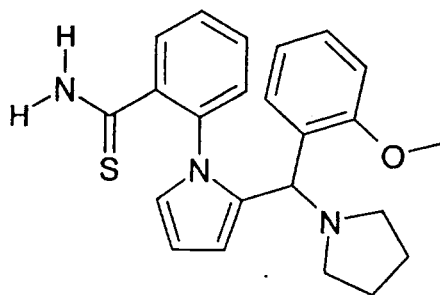
2-[2-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-pirrol-1-il]-tiobenzamida

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:



41/40

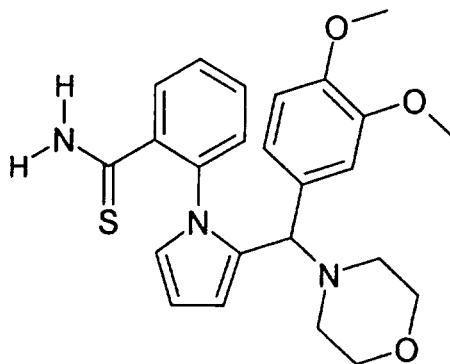
2-{2-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-pirrol-1-il}-
tiobenzamida

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.

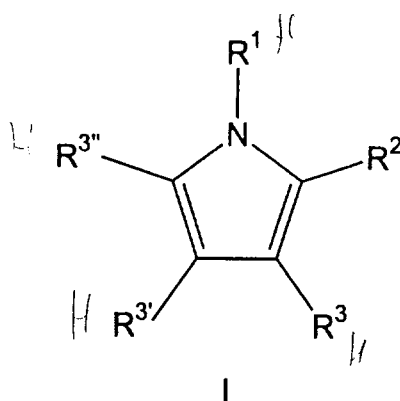
Los compuestos de la invención investigados tenían efecto analgésico.

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**

R E I V I N D I C A C I O N E S

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} -alquileo,

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} -alquileo,

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

ESK

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,

46/5

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 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} -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

1746

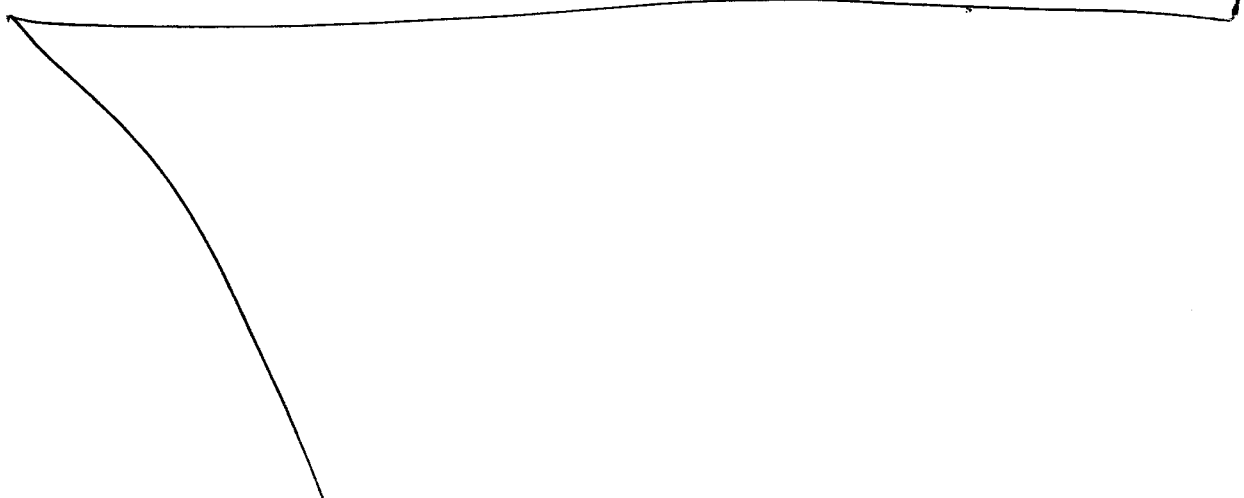
radical C_{1-3} -alquileo y los radicales R^2 a R^{15} así como $R^{3'}$ y $R^{3''}$ tienen los significados según la reivindicación 1.

4.- Bases pirrólicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque el radical R^1 representa un radical fenilo, furoilo, tiofeno o piridina, no sustituido o al menos monosustituido con F, Cl, Br, NH_2 , NO_2 , $NH_2-(C=S)$, $COOH$, preferiblemente un radical fenilo o piridina no sustituido o al menos monosustituido con F o $NH_2-(C=S)$ y los radicales R^2 a R^{15} 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 R^3 , $R^{3'}$ o $R^{3''}$ representa H y los demás radicales R^3 , $R^{3'}$ o $R^{3''}$ y R^4 a R^{15} tienen 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 , $R^{3'}$ o $R^{3''}$ representa un radical C_{1-6} -alquilo y los demás radicales R^3 , $R^{3'}$ o $R^{3''}$ y R^4 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 , $R^{3'}$ o $R^{3''}$ representan un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquileo y los demás radicales R^3 ,



$R^{3'}$ 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 pirrónicas 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 pirrónicas 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 pirrónicas 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 pirrónicas 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 pirrónicas 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.

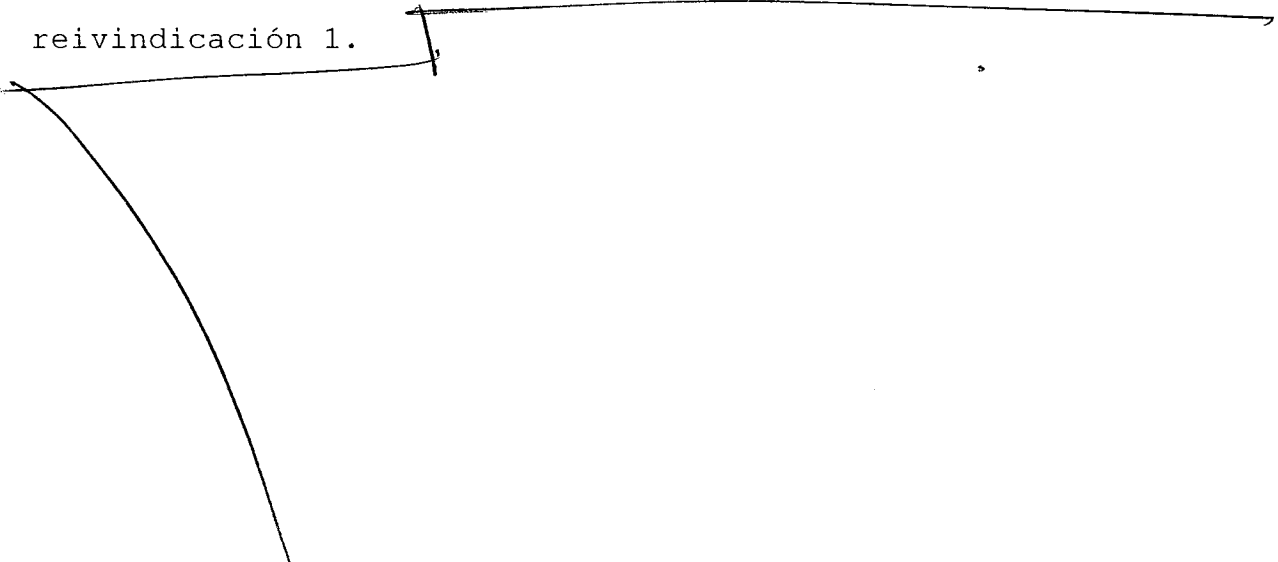
21.- Bases pirrómicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 20, CARACTERIZADAS porque R^{12} representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^{13} hasta R^{15} tienen los significados según la reivindicación 1.

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.



52/51

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

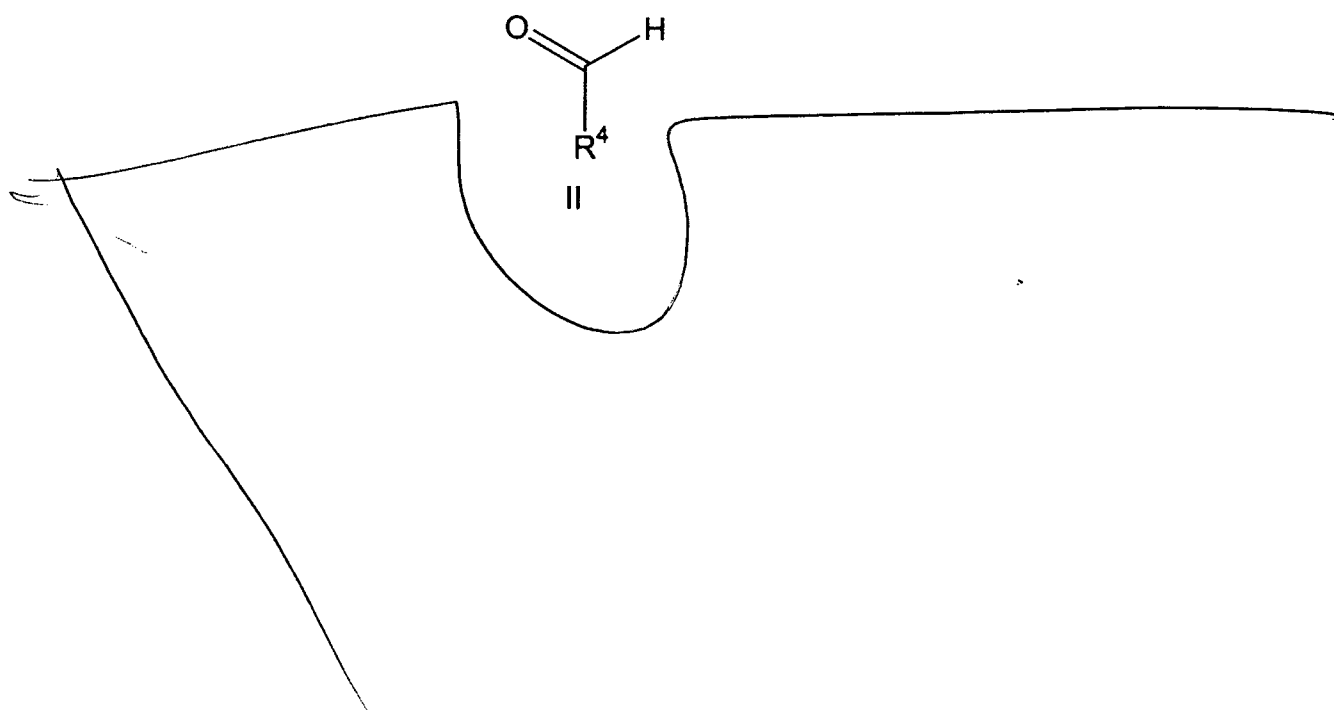
[(1-etil-1H-pirrol-2-il)-(2-metoxifenil)-metil]-dimetilamina

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

52
53

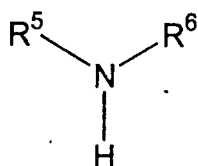
Dimetil-[fenil-(1-fenil-1H-pirrol-2-il)-metil]-amina
 2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina
 [(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-fenilmetil]-dimetilamina
 2-[2-(dimetilaminofenilmetil)-pirrol-1-il]tiobenzamida
 [(1-ter-butil-1H-pirrol-2-il)-fenilmetil]-dimetilamina
 2-[2-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-pirrol-1-il]-fenilamina,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



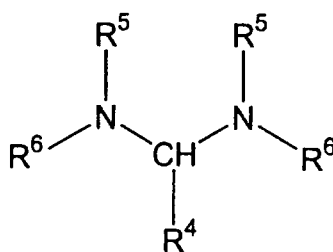
53
54

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 aminos secundarias de la fórmula general III,



III

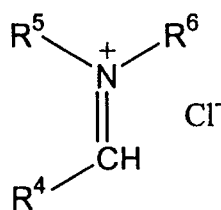
en la cual R^5 y R^6 tienen el significado indicado para la fórmula general I, dando compuestos de amina de la fórmula general IV



IV

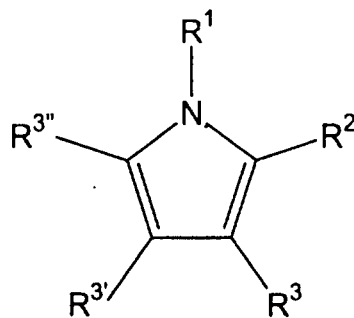
y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con cloruros de ácidos, en solventes absolutos, para dar sales de iminio de la fórmula general V

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 $\text{R}^2 = \text{H}$ 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 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.

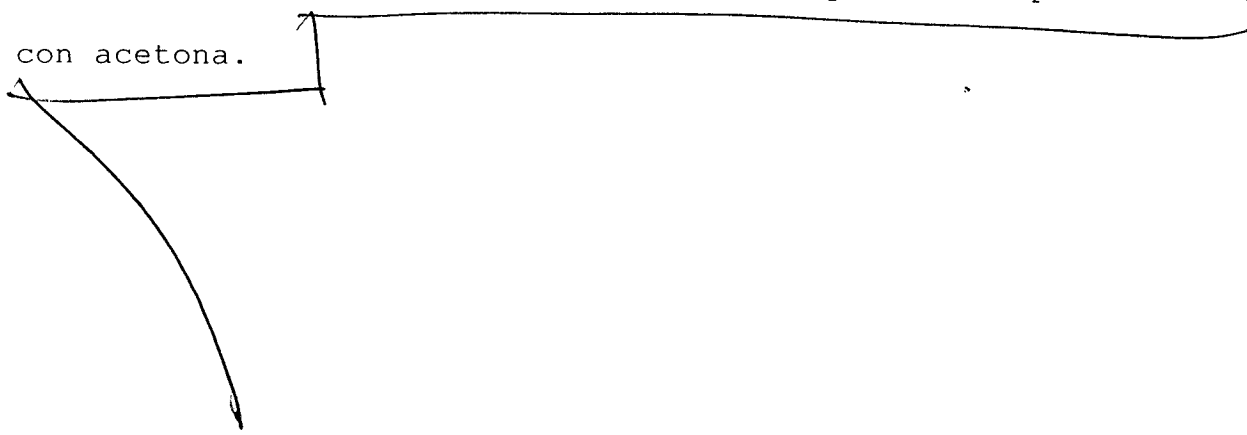
32.- Procedimiento según las reivindicaciones 30 ó 31, CARACTERIZADO porque los compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II se hacen reaccionar con las aminas secundarias de la fórmula general III en presencia de carbonato de potasio o anhídrido bórico como base.

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.

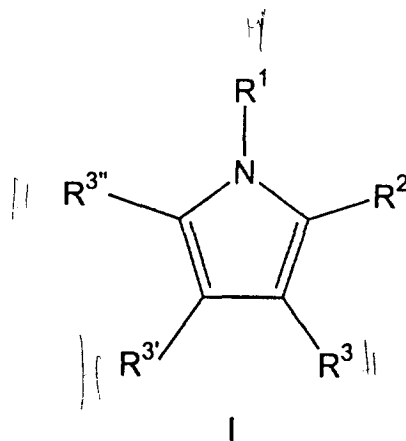
35.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 30 a 34, CARACTERIZADO porque las sales de iminio de la fórmula general V se hacen reaccionar en acetonitrilo con pirrol y/o compuestos de pirrol sustituidos.

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.



57/50

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,

GB 57

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,

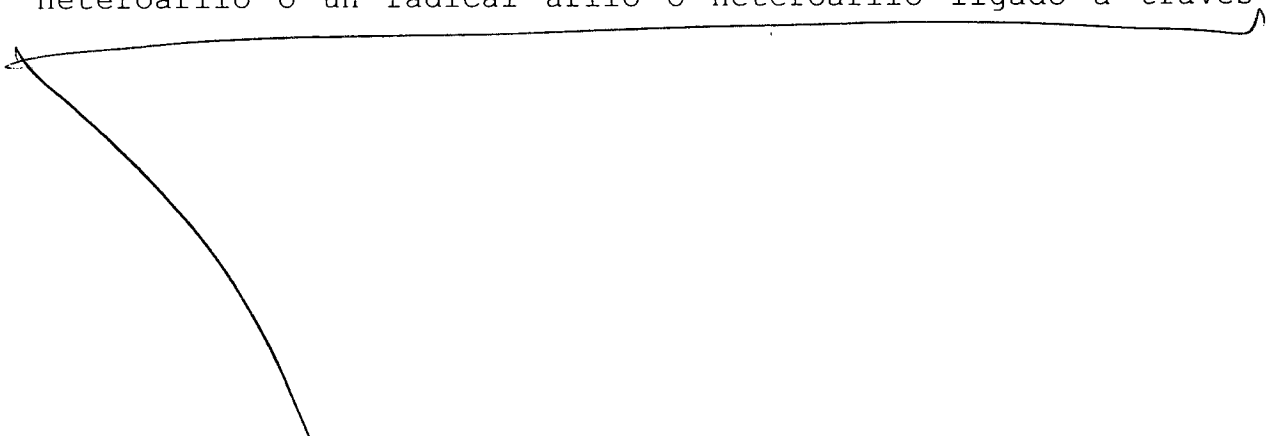
o R⁵ y R⁶ conjuntamente forman (CH₂)_n siendo n un número entero de 3 a 6 o (CH₂)₂O(CH₂)₂, preferiblemente (CH₂)_n siendo n un número entero 4 ó 5,

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



60

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

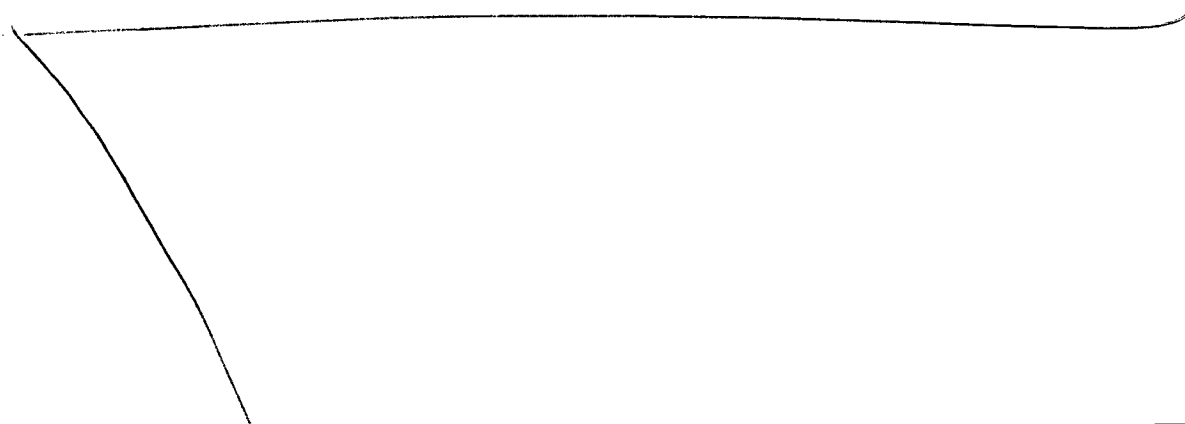
R^{11} representa H, un radical C_{1-10} -alquilo, arilo, o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C_{1-6} -alquileo, preferiblemente un radical C_{1-6} -alquilo, o un radical arilo ligado a través de un radical C_{1-2} -alquileo,

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

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

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

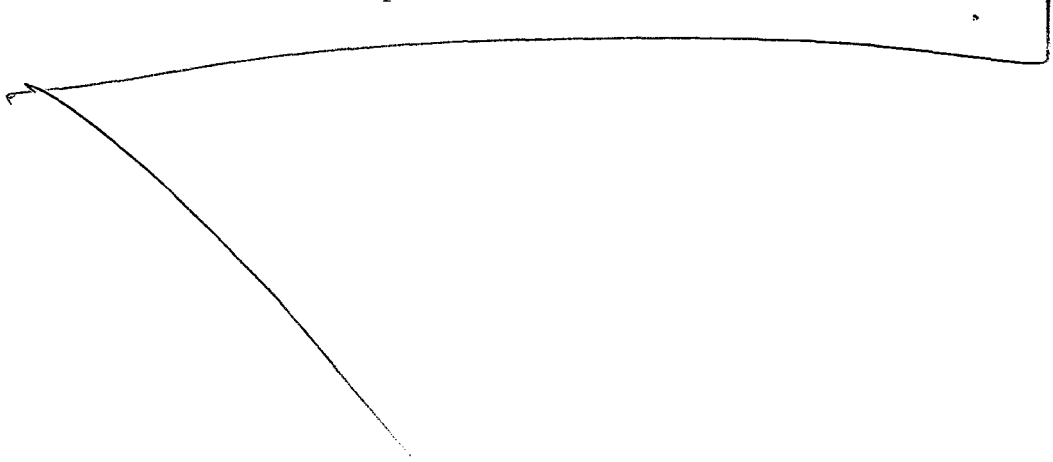
51.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 29 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de shock.

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.

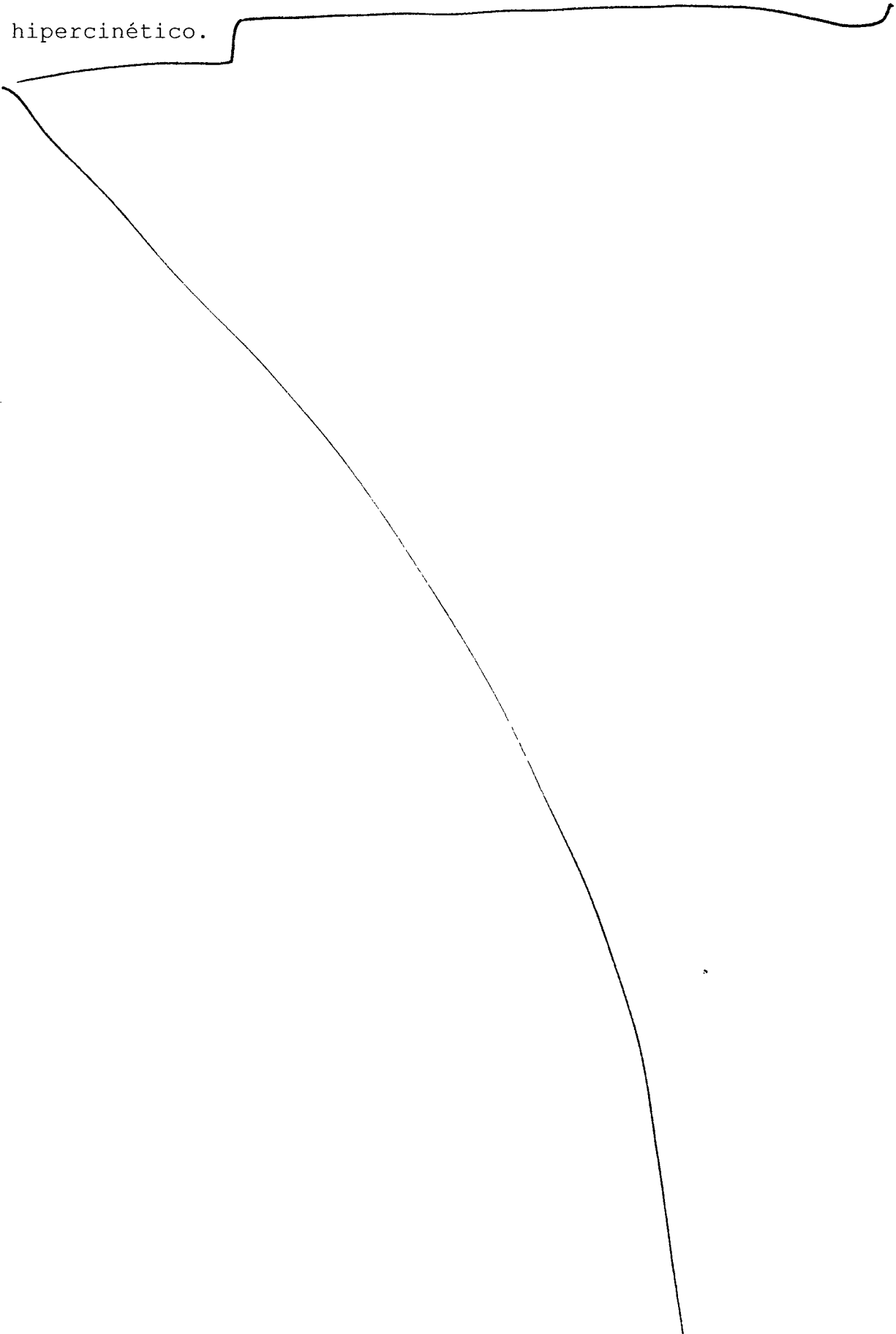


~~X~~

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.

~~f~~

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

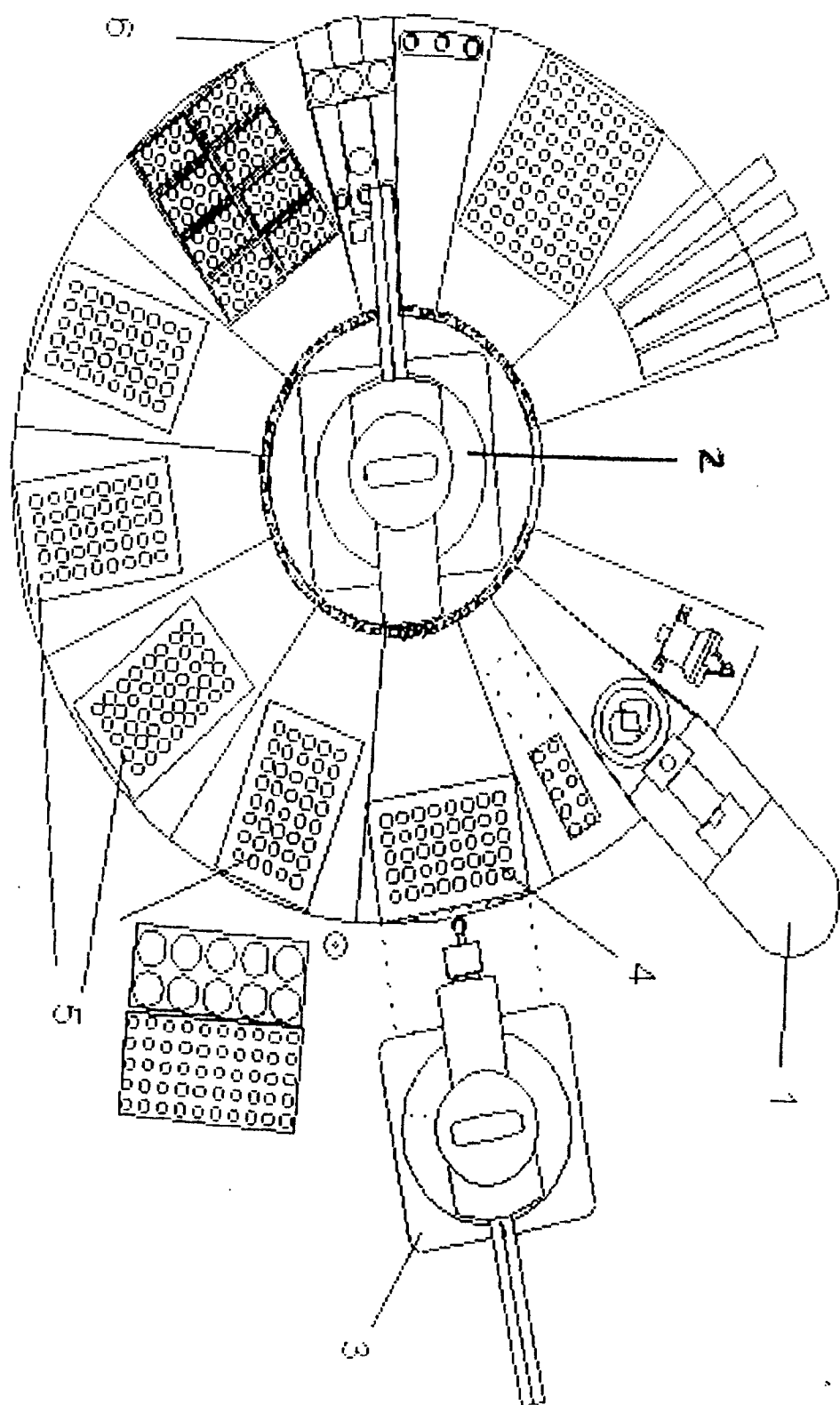
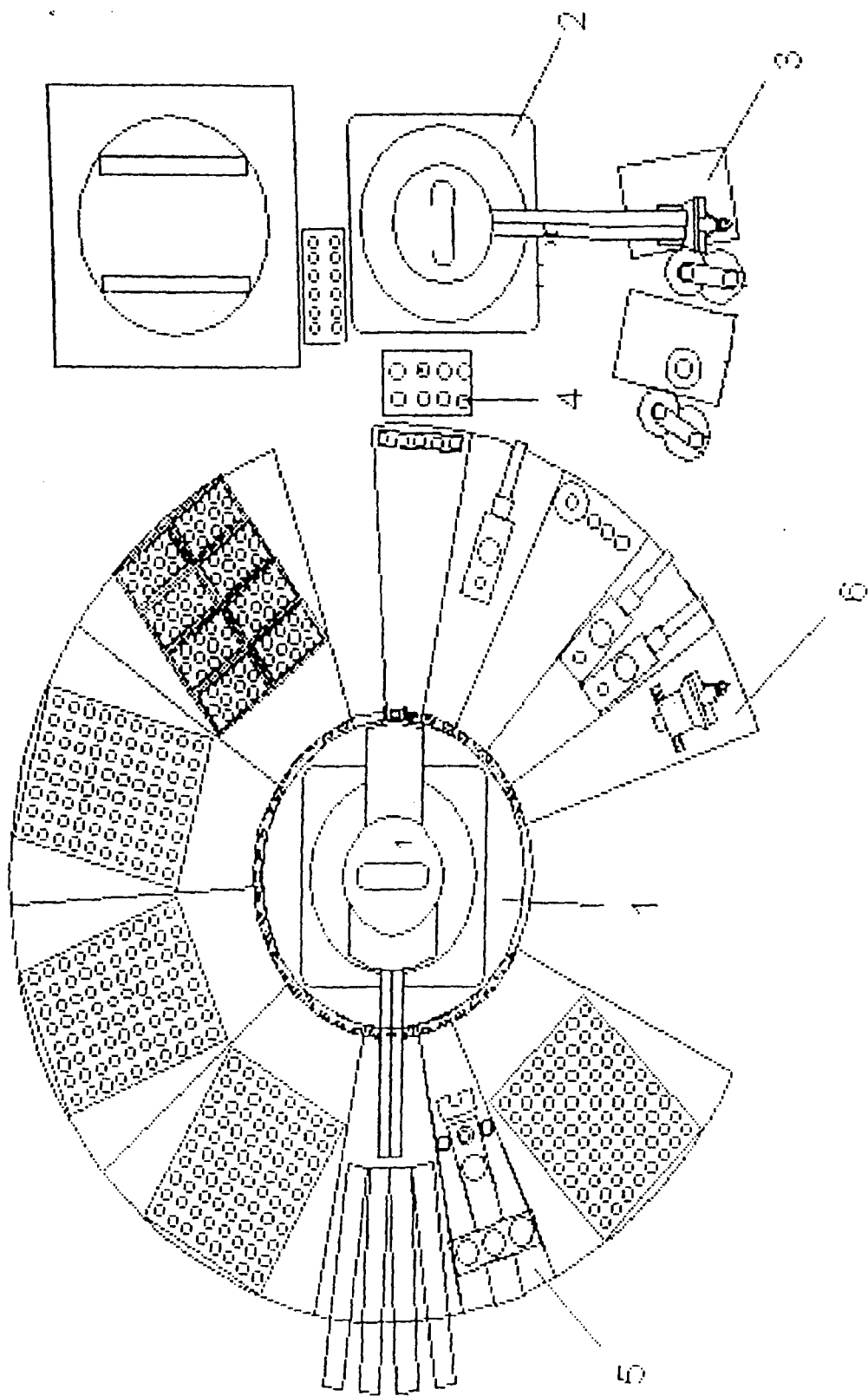


Figure 1

Figur 2



1/2

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21-2-3-4
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
 Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Fecha: 21 de Marzo del 2001.

Se certifica que:

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_____

69
st

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

lco

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

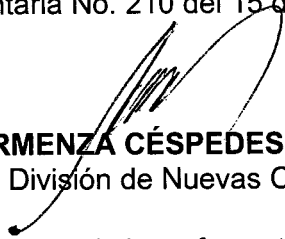
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- 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. 26-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. 2001.

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

die Reste R^5 , R^6 , R^7 , gleich oder verschieden, H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^8 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , Phenyl, CN, NO_2 oder einen C_{1-6} -Alkylrest bedeuten,

der Rest R^8 für H, einen C_{1-6} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren als Regulatoren für das Nociceptin/Orphanin-FQ Ligand-ORL1-Rezeptor-System.

Unter Alkyl-Resten werden auch verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe verstanden, die auch mindestens einfach, vorzugsweise mit einem Halogen- und/oder einem Hydroxyl-Rest, besonders bevorzugt mit Fluor und/oder einem Hydroxyl-Rest substituiert sein können. Enthalten diese mehr als einen Substituenten, so können diese Substituenten gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Alkylreste Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, CHF_2 , CF_3 oder CH_2OH .

Unter einem Arylrest werden auch mindestens einfach mit einem OR^8 -, einem Halogen-, vorzugsweise F- und/oder Cl-, einem CN-, einem NO_2 -, einem C_{1-6} -Alkyl- oder einem Phenyl-Rest substituierte Phenyl- oder Naphtyl-Reste verstanden. Die Phenylreste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

Unter einem Heteroarylrest werden auch 5- oder 6-gliedrige, ungesättigte, gegebenenfalls ein System von ankondensierten Arylresten enthaltende, heterocyclische Verbindungen verstanden, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, besonders bevorzugt Stickstoff und/oder Sauerstoff enthalten und die ggf. auch mindestens einfach mit einem OR^8 -, einem Halogen-, vorzugsweise F- und/oder Cl-, einem CN-, einem NO_2 -, einem C_{1-6} -Alkyl-, oder Phenylrest substituiert sein können. Vorzugsweise

sind die Heteroaryle Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin.

Bevorzugt sind substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, und R^3 bis R^8 und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Ebenfalls bevorzugt sind substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und R^1 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^5 bis R^7 , unabhängig voneinander, H, einen Halogen- oder einen CF_3 -Rest bedeutet und R^1 bis R^4 und R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexylring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und R^3 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Ganz besonders bevorzugt sind die nachfolgenden 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen:

1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

die Reste R^5 , R^6 , R^7 , gleich oder verschieden, H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^8 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , Phenyl, CN, NO_2 oder einen C_{1-6} -Alkylrest bedeuten,

der Rest R^8 für H, einen C_{1-6} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren als Regulatoren für das Nociceptin/Orphanin-FQ Ligand-ORL1-Rezeptor-System.

Unter Alkyl-Resten werden auch verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe verstanden, die auch mindestens einfach, vorzugsweise mit einem Halogen- und/oder einem Hydroxyl-Rest, besonders bevorzugt mit Fluor und/oder einem Hydroxyl-Rest substituiert sein können. Enthalten diese mehr als einen Substituenten, so können diese Substituenten gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Alkylreste Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, CHF_2 , CF_3 oder CH_2OH .

Unter einem Arylrest werden auch mindestens einfach mit einem OR^8 -, einem Halogen-, vorzugsweise F- und/oder Cl-, einem CN-, einem NO_2 -, einem C_{1-6} -Alkyl- oder einem Phenyl-Rest substituierte Phenyl- oder Naphtyl-Reste verstanden. Die Phenylreste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

Unter einem Heteroarylrest werden auch 5- oder 6-gliedrige, ungesättigte, gegebenenfalls ein System von ankondensierten Arylresten enthaltende, heterocyclische Verbindungen verstanden, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, besonders bevorzugt Stickstoff und/oder Sauerstoff enthalten und die ggf. auch mindestens einfach mit einem OR^8 -, einem Halogen-, vorzugsweise F- und/oder Cl-, einem CN-, einem NO_2 -, einem C_{1-6} -Alkyl-, oder Phenylrest substituiert sein können. Vorzugsweise

sind die Heteroaryle Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin.

Bevorzugt sind substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, und R^3 bis R^8 und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Ebenfalls bevorzugt sind substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und R^1 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^5 bis R^7 , unabhängig voneinander, H, einen Halogen- oder einen CF_3 -Rest bedeutet und R^1 bis R^4 und R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexylring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und R^3 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Ganz besonders bevorzugt sind die nachfolgenden 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen:

1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I als Regulator für das Nociceptin/Orphanin-FQ Ligand-ORL1-Rezeptor-System zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Hypotension und/oder Hypertension und/oder seniler Demenz und/oder Alzheimer Erkrankung und/oder allgemeinen kognitiven Dysfunktionen und/oder Tinnitus und/oder Schwerhörigkeit und/oder Epilepsie und/oder Fettsucht und/oder Kachexie und/oder zur Anxiolyse und/oder zur Diurese.

Ein Gegenstand der Erfindung ist weiterhin auch die Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Hypotension und/oder Hypertension und/oder seniler Demenz und/oder Alzheimer Erkrankung und/oder allgemeinen kognitiven Dysfunktionen und/oder Tinnitus und/oder Schwerhörigkeit und/oder Epilepsie und/oder Fettsucht und/oder Kachexie und/oder zur Anxiolyse und/oder zur Diurese.

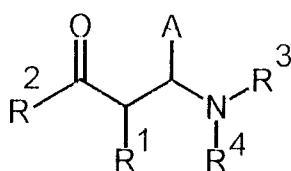
Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einer 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich appliziert werden soll. Für orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mittel, sind geeignete perkutane

Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freisetzen.

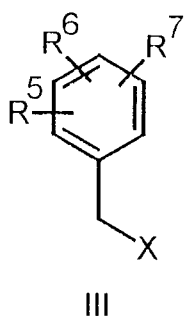
Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,5 bis 50 mg/kg Körpergewicht des Patienten wenigstens einer 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I appliziert.

Die substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I sind durch die nachfolgenden Verfahren hergestellt worden, wobei die Reste R^1 bis R^7 sowie A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Durch die Umsetzung von Mannichbasen der allgemeinen Formel II



mit substituierten Benzylgrignardverbindungen der allgemeinen Formel III,



worin X = MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, in einem aliphatischen Ether, vorzugsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Hexan oder Toluol, oder Gemischen aus Kohlenwasserstoffen und aliphatischen Ethern, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -70 °C und +110 °C wurden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt tertiäre Alkohole mit der relativen Konfiguration der allgemeinen Formel Ia erhalten,

die Reste R^5 , R^6 , R^7 , gleich oder verschieden, H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^8 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , Phenyl, CN, NO_2 oder einen C_{1-6} -Alkylrest bedeuten,

der Rest R^8 für H, einen C_{1-6} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren als Regulatoren für das Nociceptin/Orphanin-FQ Ligand-ORL1-Rezeptor-System.

Unter Alkyl-Resten werden auch verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe verstanden, die auch mindestens einfach, vorzugsweise mit einem Halogen- und/oder einem Hydroxyl-Rest, besonders bevorzugt mit Fluor und/oder einem Hydroxyl-Rest substituiert sein können. Enthalten diese mehr als einen Substituenten, so können diese Substituenten gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Alkylreste Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, CHF_2 , CF_3 oder CH_2OH .

Unter einem Arylrest werden auch mindestens einfach mit einem OR^8 -, einem Halogen-, vorzugsweise F- und/oder Cl-, einem CN-, einem NO_2 -, einem C_{1-6} -Alkyl- oder einem Phenyl-Rest substituierte Phenyl- oder Naphtyl-Reste verstanden. Die Phenylreste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

Unter einem Heteroarylrest werden auch 5- oder 6-gliedrige, ungesättigte, gegebenenfalls ein System von ankondensierten Arylresten enthaltende, heterocyclische Verbindungen verstanden, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel, besonders bevorzugt Stickstoff und/oder Sauerstoff enthalten und die ggf. auch mindestens einfach mit einem OR^8 -, einem Halogen-, vorzugsweise F- und/oder Cl-, einem CN-, einem NO_2 -, einem C_{1-6} -Alkyl-, oder Phenylrest substituiert sein können. Vorzugsweise

2A
21

sind die Heteroaryle Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin.

Bevorzugt sind substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, und R^3 bis R^8 und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Ebenfalls bevorzugt sind substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und R^1 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^5 bis R^7 , unabhängig voneinander, H, einen Halogen- oder einen CF_3 -Rest bedeutet und R^1 bis R^4 und R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexylring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und R^3 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Ganz besonders bevorzugt sind die nachfolgenden 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen:

1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I als Regulator für das Nociceptin/Orphanin-FQ Ligand-ORL1-Rezeptor-System zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Hypotension und/oder Hypertension und/oder seniler Demenz und/oder Alzheimer Erkrankung und/oder allgemeinen kognitiven Dysfunktionen und/oder Tinnitus und/oder Schwerhörigkeit und/oder Epilepsie und/oder Fettsucht und/oder Kachexie und/oder zur Anxiolyse und/oder zur Diurese.

Ein Gegenstand der Erfindung ist weiterhin auch die Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Hypotension und/oder Hypertension und/oder seniler Demenz und/oder Alzheimer Erkrankung und/oder allgemeinen kognitiven Dysfunktionen und/oder Tinnitus und/oder Schwerhörigkeit und/oder Epilepsie und/oder Fettsucht und/oder Kachexie und/oder zur Anxiolyse und/oder zur Diurese.

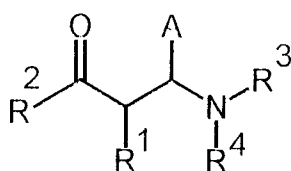
Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einer 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich appliziert werden soll. Für orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mittel, sind geeignete perkutane

Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freisetzen.

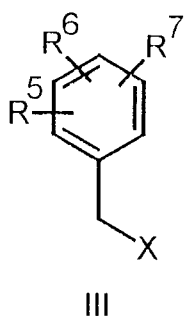
Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,5 bis 50 mg/kg Körpergewicht des Patienten wenigstens einer 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I appliziert.

Die substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I sind durch die nachfolgenden Verfahren hergestellt worden, wobei die Reste R^1 bis R^7 sowie A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

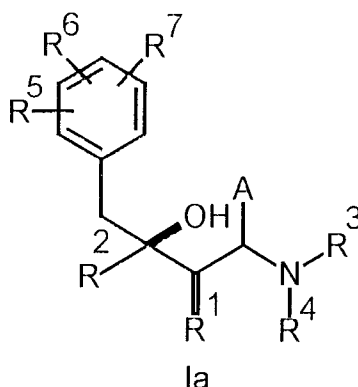
Durch die Umsetzung von Mannichbasen der allgemeinen Formel II



mit substituierten Benzylgrignardverbindungen der allgemeinen Formel III,

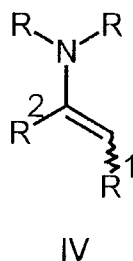


worin X = MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, in einem aliphatischen Ether, vorzugsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Hexan oder Toluol, oder Gemischen aus Kohlenwasserstoffen und aliphatischen Ethern, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -70 °C und +110 °C wurden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt tertiäre Alkohole mit der relativen Konfiguration der allgemeinen Formel Ia erhalten,

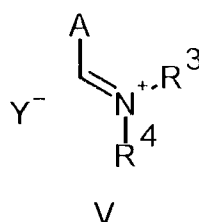


in denen die Aminoarylmethyl- bzw. Aminoheteroarylmethylgruppe *cis* zur Hydroxylgruppe angeordnet ist, wenn R¹ und R² ein Ringsystem bilden. Bei offenkettigen Systemen wird die analoge relative Stereochemie erhalten, die als *anti* zu spezifizieren ist. Die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia lassen sich durch säulenchromatographische Trennung oder durch Kristallisation ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, diastereomerenrein erhalten.

Die Mannichbasen der allgemeinen Formel II lassen sich nach literaturbekannten Verfahren (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b, 1995, S. 1925-1929) durch Umsetzung von Enaminen der allgemeinen Formel IV



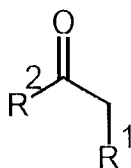
mit einem Imminiumsalz der allgemeinen Formel V,



worin Y vorzugsweise Cl⁻, AlCl₄⁻, Br⁻ oder I⁻ bedeutet, erhalten.

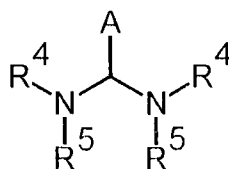
75

Die Enamine der allgemeinen Formel IV werden nach literaturbekannten Verfahren durch die Umsetzung von Ketonen der allgemeinen Formel VI



VI

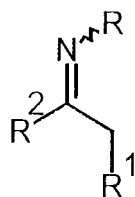
mit sekundären Aminen, vorzugsweise Dimethylamin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin, erhalten. (Acta Chem. Scand. B 38, 1984, S. 49-53). Die Imminiumsalze der allgemeinen Formel V werden nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel VII



VII

mit Säurechloriden, beispielsweise Acetylchlorid oder Thionylchlorid, hergestellt (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b, 1995, S. 1925-1929).

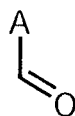
Die Imminiumsalze der allgemeinen Formel V müssen dabei nicht isoliert werden, sondern können in situ erzeugt und mit Enaminen der allgemeinen Formel IV zu Mannichbasen der allgemeinen Formel II umgesetzt werden (Angew. Chem. 106, 1994, S. 2531-2533). Aufgrund der der Keto-Enol-Tautomerie analogen Enamin-Imin-Tautomerie sind statt der Enamine der allgemeinen Formel IV auch Imine der allgemeinen Formel VIII



VIII

einsetzbar. Alternativ dazu können Ketone der allgemeinen Formel VI auch direkt mit Imminiumsalzen der allgemeinen Formel V umgesetzt werden.

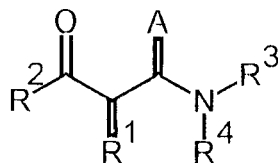
Mannichbasen der allgemeinen Formel II können aber auch durch Umsetzung von Enaminen der allgemeinen Formel IV mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyd der allgemeinen Formel IX



IX

und einem sekundären Amin der allgemeinen Formel HNR^3R^4 (XI) auch in Form des korrespondierenden Hydrochlorids $\text{HNR}^3\text{R}^4 \cdot \text{HCl}$, vorzugsweise in Gegenwart von Triethylamin, Chlortrimethylsilan und Natriumiodid direkt hergestellt werden (Synlett 1997, S. 974-976).

Die Mannichbasen der allgemeinen Formel II werden mit den oben beschriebenen Verfahren in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt mit der relativen Konfiguration der allgemeinen Formel IIa erhalten,

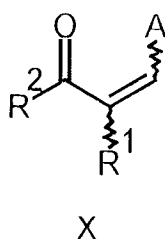


IIa

in denen die Aminogruppe *anti* zu R^1 angeordnet ist. Diese Verbindungen der allgemeinen Formel IIa lassen sich durch Kristallisation, auch ihrer Salze,

beispielsweise der Hydrochloride, oder durch chromatographische Trennung diastereomerenrein erhalten.

Die Darstellung von Mannichbasen der allgemeinen Formel II durch 1,4-Addition sekundärer Amine der allgemeinen Formel XI an Enone der allgemeinen Formel X,



die aus der Aldolkondensation von Ketonen der allgemeinen Formel VI mit aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyden der allgemeinen Formel IX erhalten werden, verläuft dagegen weniger stereoselektiv (US-Patent 4,017,637). Diese Vorgehensweise eignet sich daher zur Darstellung der anderen möglichen Stereoisomeren.

Werden chirale Amine zur Darstellung von Enaminen der allgemeinen Formel IV oder Iminen der allgemeinen Formel VIII eingesetzt, so können in der nachfolgenden Mannichreaktion enantiomeren-angereicherte bis enantiomerenreine Mannichbasen der allgemeinen Formel II erhalten werden (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b, 1995, S. 1925-1929).

4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, die ein Phenol enthalten, lassen sich vorzugsweise aus den entsprechenden Methylether-Verbindungen mit Diisobutylaluminiumhydrid in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Toluol, bei einer Temperatur zwischen 60 und 130 °C herstellen (Synthesis 1975, S. 617-630).

Die 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden in einem Rezeptorbindungsassay mit ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen untersucht. Dieses Testsystem wurde gemäß der von Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) vorgestellten Methode durchgeführt. Die Konzentration von ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ betrug bei diesen Versuchen 0.5 nM. Die Bindungsassays wurden mit je 20 µg Membranprotein je 200

μ l Ansatz in 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM $MgCl_2$ und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei Raumtemperatur und anschliessende Messung im Szintillationscounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt. Die Affinität wird als K_i -Wert angegeben.

Beispiele

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

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt eingesetzt.

Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

Vol.% bedeutet Volumenprozent und m% bedeutet Massenprozent.

Der Begriff Raumtemperatur bedeutet 20 bis 25 °C.

Beispiel 1:

1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

Benzylidendimethylammoniumchlorid

10 g (56 mmol) N,N,N',N'-Tetramethyl-C-phenylmethandiamin (J. Am. Chem. Soc. 77, 1955, S. 1114-1116) wurden in 100 ml Diethylether gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es wurden unter Stickstoff 4,0 ml (56 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Nach den ersten Tropfen fiel ein weißes Salz aus, die Temperatur erhöhte sich leicht. Nach 15 Stunden bei Raumtemperatur wurde abdekantiert, der Feststoff dreimal mit je 100 ml Diethylether gewaschen, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff filtriert und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 7,7 g Benzylidendimethylammoniumchlorid (entsprechend 81 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

2. Stufe

2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon

7,1 ml (44 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen wurden in 45 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 7,5 g (44 mmol) Benzylidendimethylammoniumchlorid aus Stufe 1 zugegeben, die Mischung innerhalb von zwei bis drei Stunden auf -30 °C erwärmt und 15 Stunden bei dieser Temperatur gelagert.

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt. Bei Raumtemperatur wurde mit 50 ml Diethylether gewaschen, die wässrige Phase mit 440 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) versetzt und schnell dreimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Auf diese Weise wurden 10,1 g Rohbase (entsprechend 99,5 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

9,81 g (42,4 mmol) der Rohbase wurden in 83 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander 0,76 ml (42,2 mmol) Wasser und 5,36 ml (42,4 mmol)

Chlortrimethylsilan zugegeben. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit kleinen Portionen Diethylether

gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 8,92 g des Hydrochlorids von 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanon (entsprechend 79 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

3. Stufe

1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Diethylether p.a. gerührt. Es wurden 2,0 ml (15,6 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 15 ml Diethylether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Stufe 2 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Diethylether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei Raumtemperatur dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,50 g Rohbase (entsprechend 97 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Man erhielt 2,90 g Rohbase, die auf eine 3,5 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 2:5 ergab 1,59 g Base, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,75 g 1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (entsprechend 34 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 130 °C zersetzt.

P
72

1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und das entsprechende Hydrochlorid

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I als Regulator für das Nociceptin/Orphanin-FQ Ligand-ORL1-Rezeptor-System zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Hypotension und/oder Hypertension und/oder seniler Demenz und/oder Alzheimer Erkrankung und/oder allgemeinen kognitiven Dysfunktionen und/oder Tinnitus und/oder Schwerhörigkeit und/oder Epilepsie und/oder Fettsucht und/oder Kachexie und/oder zur Anxiolyse und/oder zur Diurese.

Ein Gegenstand der Erfindung ist weiterhin auch die Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Hypotension und/oder Hypertension und/oder seniler Demenz und/oder Alzheimer Erkrankung und/oder allgemeinen kognitiven Dysfunktionen und/oder Tinnitus und/oder Schwerhörigkeit und/oder Epilepsie und/oder Fettsucht und/oder Kachexie und/oder zur Anxiolyse und/oder zur Diurese.

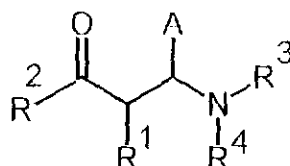
Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einer 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intra-peritoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich appliziert werden soll. Für orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls

Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freisetzen.

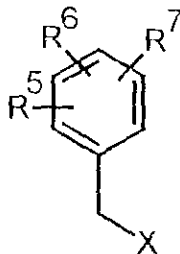
Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,5 bis 50 mg/kg Körpergewicht des Patienten wenigstens einer 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I appliziert.

Die substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I sind durch die nachfolgenden Verfahren hergestellt worden, wobei die Reste R^1 bis R^7 sowie A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Durch die Umsetzung von Mannichbasen der allgemeinen Formel II

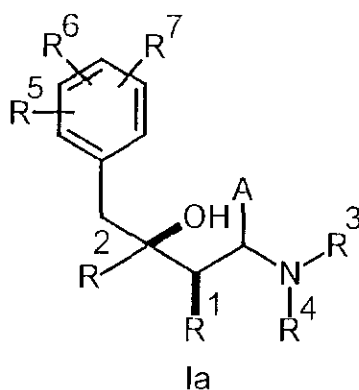


mit substituierten Benzylgrignardverbindungen der allgemeinen Formel III,



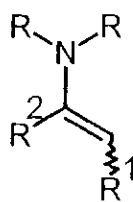
worin X = MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, in einem aliphatischen Ether, vorzugsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Hexan oder Toluol, oder Gemischen aus Kohlenwasserstoffen und aliphatischen Ethern, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -70 °C und +110 °C wurden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt tertiäre Alkohole mit der relativen Konfiguration der allgemeinen Formel I hergestellt.

74



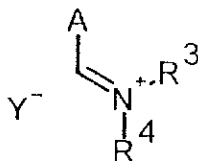
in denen die Aminoarylmethyl- bzw. Aminoheteroarylmethylgruppe *cis* zur Hydroxylgruppe angeordnet ist, wenn R¹ und R² ein Ringsystem bilden. Bei offenkettigen Systemen wird die analoge relative Stereochemie erhalten, die als *anti* zu spezifizieren ist. Die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia lassen sich durch säulenchromatographische Trennung oder durch Kristallisation ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, diastereomerenrein erhalten.

Die Mannichbasen der allgemeinen Formel II lassen sich nach literaturbekannten Verfahren (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b, 1995, S. 1925-1929) durch Umsetzung von Enaminen der allgemeinen Formel IV



IV

mit einem Imminiumsalz der allgemeinen Formel V,

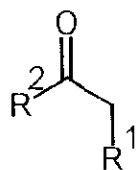


V

worin Y vorzugsweise Cl⁻, AlCl₄⁻, Br⁻ oder I⁻ bedeutet, erhalten.

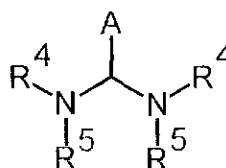
75

Die Enamine der allgemeinen Formel IV werden nach literaturbekannten Verfahren durch die Umsetzung von Ketonen der allgemeinen Formel VI



VI

mit sekundären Aminen, vorzugsweise Dimethylamin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin, erhalten. (Acta Chem. Scand. B 38, 1984, S. 49-53). Die Imminiumsalze der allgemeinen Formel V werden nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel VII

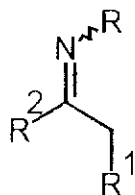


VII

mit Säurechloriden, beispielsweise Acetylchlorid oder Thionylchlorid, hergestellt (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b, 1995, S. 1925-1929).

Die Imminiumsalze der allgemeinen Formel V müssen dabei nicht isoliert werden, sondern können in situ erzeugt und mit Enaminen der allgemeinen Formel IV zu Mannichbasen der allgemeinen Formel II umgesetzt werden (Angew. Chem. 106, 1994, S. 2531-2533). Aufgrund der der Keto-Enol-Tautomerie analogen Enamin-Imin-Tautomerie sind statt der Enamine der allgemeinen Formel IV auch Imine der allgemeinen Formel VIII

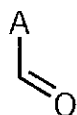
271
76



VIII

einsetzbar. Alternativ dazu können Ketone der allgemeinen Formel VI auch direkt mit Imminiumsalzen der allgemeinen Formel V umgesetzt werden.

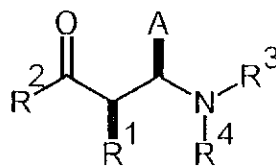
Mannichbasen der allgemeinen Formel II können aber auch durch Umsetzung von Enaminen der allgemeinen Formel IV mit einem aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyd der allgemeinen Formel IX



IX

und einem sekundären Amin der allgemeinen Formel HNR^3R^4 (XI) auch in Form des korrespondierenden Hydrochlorids $\text{HNR}^3\text{R}^4\cdot\text{HCl}$, vorzugsweise in Gegenwart von Triethylamin, Chlortrimethylsilan und Natriumiodid direkt hergestellt werden (Synlett 1997, S. 974-976).

Die Mannichbasen der allgemeinen Formel II werden mit den oben beschriebenen Verfahren in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt mit der relativen Konfiguration der allgemeinen Formel IIa erhalten,



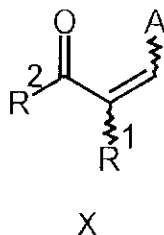
IIa

in denen die Aminogruppe *anti* zu R^1 angeordnet ist. Diese Verbindungen der allgemeinen Formel IIa lassen sich durch Kristallisation, auch ihrer Salze,

27

beispielsweise der Hydrochloride, oder durch chromatographische Trennung diastereomerenrein erhalten.

Die Darstellung von Mannichbasen der allgemeinen Formel II durch 1,4-Addition sekundärer Amine der allgemeinen Formel XI an Enone der allgemeinen Formel X,



die aus der Aldolkondensation von Ketonen der allgemeinen Formel VI mit aromatischen oder heteroaromatischen Aldehyden der allgemeinen Formel IX erhalten werden, verläuft dagegen weniger stereoselektiv (US-Patent 4,017,637). Diese Vorgehensweise eignet sich daher zur Darstellung der anderen möglichen Stereoisomeren.

Werden chirale Amine zur Darstellung von Enaminen der allgemeinen Formel IV oder Iminen der allgemeinen Formel VIII eingesetzt, so können in der nachfolgenden Mannichreaktion enantiomeren-angereicherte bis enantiomerenreine Mannichbasen der allgemeinen Formel II erhalten werden (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b, 1995, S. 1925-1929).

4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I, die ein Phenol enthalten, lassen sich vorzugsweise aus den entsprechenden Methylether-Verbindungen mit Diisobutylaluminiumhydrid in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Toluol, bei einer Temperatur zwischen 60 und 130 °C herstellen (Synthesis 1975, S. 617-630).

Die 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden in einem Rezeptorbindungsassay mit ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen untersucht. Dieses Testsystem wurde gemäß der von Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) vorgestellten Methode durchgeführt. Die Konzentration von ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ betrug bei diesen

µl Ansatz in 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl₂ und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei Raumtemperatur und anschliessende Messung im Szintillationscounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt. Die Affinität wird als K_i-Wert angegeben.

Beispiele

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

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt eingesetzt.

Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

Vol.% bedeutet Volumenprozent und m% bedeutet Massenprozent.

Der Begriff Raumtemperatur bedeutet 20 bis 25 °C.

Beispiel 1:

1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

1. Stufe

Benzylidendimethylammoniumchlorid

10 g (56 mmol) N,N,N',N'-Tetramethyl-C-phenylmethandiamin (J. Am. Chem. Soc. 77, 1955, S. 1114-1116) wurden in 100 ml Diethylether gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es wurden unter Stickstoff 4,0 ml (56 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Nach den ersten Tropfen fiel ein weißes Salz aus, die Temperatur erhöhte sich leicht. Nach 15 Stunden bei Raumtemperatur wurde abdekantiert, der Feststoff dreimal mit je 100 ml Diethylether gewaschen, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff filtriert und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 7,7 g Benzylidendimethylammoniumchlorid (entsprechend 81 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

2. Stufe

2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon

7,1 ml (44 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen wurden in 45 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 7,5 g (44 mmol) Benzylidendimethylammoniumchlorid aus Stufe 1 zugegeben, die Mischung innerhalb von zwei bis drei Stunden auf -30°C erwärmt und 15 Stunden bei dieser Temperatur gelagert.

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt. Bei Raumtemperatur wurde mit 50 ml Diethylether gewaschen, die wässrige Phase mit 440 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) versetzt und schnell dreimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Auf diese Weise wurden 10,1 g Rohbase (entsprechend 99,5 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

9,81 g (42,4 mmol) der Rohbase wurden in 83 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander 0,76 ml (42,2 mmol) Wasser und 5,36 ml (42,4 mmol)

Chlortrimethylsilan zugegeben. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit 10 ml 2-Butanon gewaschen

gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 8,92 g des Hydrochlorids von 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanon (entsprechend 79 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

3. Stufe

1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Diethylether p.a. gerührt. Es wurden 2,0 ml (15,6 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 15 ml Diethylether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Stufe 2 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Diethylether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei Raumtemperatur dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,50 g Rohbase (entsprechend 97 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Man erhielt 2,90 g Rohbase, die auf eine 3,5 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Essigsäureethylester/n-Hexan 2:5 ergab 1,59 g Base, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,75 g 1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (entsprechend 34 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 130 °C zersetzt.

Beispiel 2:

1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Diethylether p.a. gerührt. Es wurden 2,0 ml (15,6 mmol) 3-Chlorbenzylchlorid, gelöst in 15 ml Diethylether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Diethylether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei Raumtemperatur dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,55 g Rohbase (entsprechend 98 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 40 ml Wasser und 5 ml Natronlauge (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt.

Man erhielt 2,87 g Rohbase, die mit 5 ml Essigsäureethylester/n-Hexan 2:5 versetzt wurden. Der unlösliche Rückstand wurde abfiltriert und getrocknet. Man erhielt 2,11 g Base, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,68 g 1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (entsprechend 33 % der theoretisch berechneten Ausbeute) mit einem Schmelzpunkt von 185 - 188 °C gefällt wurde.

Beispiel 3:

1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 15 ml Diethylether p.a. gerührt. Es wurden 1,99 g (15,6 mmol) 4-Chlorbenzylbromid, gelöst in 15 ml Diethylether, so

zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Diethylether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei Raumtemperatur dreimal mit je 60 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 4,48 g Rohbase (entsprechend 97 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

Aus der Rohbase wurden nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,74 g 1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)-1-cyclohexanol, Hydrochlorid (entsprechend 34 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 208 °C zersetzt.

Beispiel 4:

1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,29 g (11,9 mmol) Magnesiumspäne wurden in 5 ml Diethylether p.a. gerührt. Es wurden 2,47 g (11,9 mmol) 3,4-Difluorbenzylbromid, gelöst in 10 ml Diethylether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. 2,30 g (9,9 mmol) des nach Beispiel 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 10 ml Diethylether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei Raumtemperatur dreimal mit je 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,58 g Rohbase (entsprechend 100 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 30 ml Wasser und 10 ml Ammoniaklösung (25 Vol. %) die Base freigesetzt.

dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,31 g Rohbase (65 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,0 g 1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (entsprechend 51 % der theoretisch berechneten Ausbeute) mit einem Schmelzpunkt von 185 - 188 °C gefällt wurden.

Beispiel 5:

1. Stufe: 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon

Zu 620 ml (620 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0 °C wurden unter Rühren 32,1 g (283 mmol) frisch getrocknetes Hydrochlorid gegeben, 79 ml (565 mmol) Triethylamin und 79 ml Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur ruht. Bei Eiskühlung wurden 30,0 g (283 mmol) Benzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt, 42,7 g (283 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 420 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 420 ml Diethylether gewaschen und mit 1060 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol. %) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 420 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Es wurden 54,1 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon (entsprechend 83 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten.

2. Stufe: 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid

0,38 g (15,6 mmol) Magnesiumspäne wurden in 10 ml Diethylether p.a. gerührt. Es

Diethylether, so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch leicht siedete. Nach der Zugabe wurde eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. 3,00 g (13,0 mmol) des nach Stufe 1 hergestellten 2-(Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 15 ml Diethylether gelöst, bei Eisbadkühlung zum Grignard-Ansatz getropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurden 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Eisbadkühlung zugegeben und bei Raumtemperatur dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 4,90 g Rohbase (entsprechend 96 % der theoretisch berechneten Ausbeute) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (2. Stufe) mit Chlor-trimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 3,16 g 2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol, Hydrochlorid (entsprechend 57 % der theoretisch berechneten Ausbeute) mit einem Schmelzpunkt von 184 - 186 °C erhielt.

Molekularpharmakologische Untersuchungen:

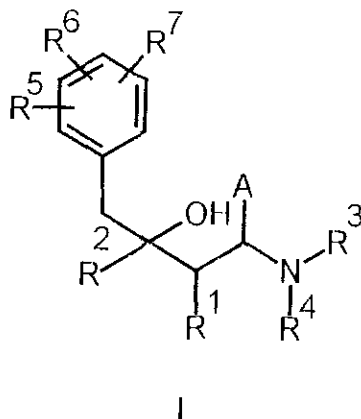
Von jeder dieser Verbindungen der Beispiele 1 bis 5 wurde gemäß den angegebenen molekularpharmakologischen Untersuchungen die Affinität zum ORL1-Rezeptor bestimmt. Die entsprechenden K_i -Werte sind in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1:

Beispiel	K_i (μ M) ORL1-Bindungsassay
1	6,0
2	2,1
3	1,7
4	1,9
5	0,90

Patentansprüche

1. Verwendung von substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

der Rest A einen Aryl- oder Heteroarylrest bedeutet,

die Reste R^1 und R^2 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-6} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkylrest stehen oder R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann,

die Reste R^3 und R^4 , gleich oder verschieden, für einen C_{1-6} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkyl-, einen Aryl-, oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Arylrest stehen oder R^3 und R^4 zusammen $(CH_2)_{3-6}$ oder $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ bedeuten,

die Reste R^5 , R^6 , R^7 , gleich oder verschieden, H, F, Cl, Br, I, CF_3 , OR^8 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , Phenyl, CN, NO_2 oder einen C_{1-6} -Alkylrest bedeuten,

der Rest R^8 für H, einen C_{1-6} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-3} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht,

87
86

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren als Regulatoren für den ORL1 (Opioid Receptor Like) Rezeptor des Nociceptin/Orphanin-FQ-Ligand-ORL1-Rezeptor-Systemes.

2. Verwendung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_2-6$ -Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, und R^3 bis R^8 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und R^1 bis R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 bis R^7 , gleich oder verschieden, H einen Halogen- oder einen CF_3 -Rest bedeuten und R^1 bis R^4 und R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexylring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, A einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl-, Thiophenyl oder Furyl bedeutet und R^3 bis R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen

1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid

1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid

1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder
das entsprechende Hydrochlorid

und/oder

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol
und/oder das entsprechende Hydrochlorid eingesetzt werden.

7. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anxiolyse.
8. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
9. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diurese.
10. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypotension.
11. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypertension.
12. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von seniler Demenz.
13. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Alzheimer Erkrankung.
14. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allgemeinen kognitiven Dysfunktionen.
15. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tinnitus.

91
88

16. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schwerhörigkeit.
17. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.
18. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Fettsucht.
19. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Kachexie.
20. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anxiolyse.
21. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
22. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Diurese.
23. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypotension.

CP
89

24. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypertension.
25. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von seniler Demenz.
26. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Alzheimer Erkrankung.
27. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allgemeinen kognitiven Dysfunktionen.
28. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tinnitus.
29. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schwerhörigkeit

30. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.
31. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Fettsucht.
32. Verwendung wenigstens einer substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Kachexie.
33. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$ -Ring bilden, der auch phenylsubstituiert sein kann, und R^3 bis R^8 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
34. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß A einen unsubstituierten oder substituierten Phenyl-, Thiophenyl- oder Furyl-Rest bedeutet und R^1 bis R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
35. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß R^5 bis R^7 , gleich oder verschieden, H einen Halogen- oder einen CF_3 -Rest bedeuten und R^1 bis R^4 und R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.
36. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexylring bilden, der auch phenyl-

substituiert sein kann, A einen substituierten oder unsubstituierten Phenyl-, Thiophenyl oder Furyl bedeutet und R^3 bis R^8 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben.

37. Verwendung nach einem der Ansprüche 20 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß als substituierte 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen

1-(2-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid

1-(3-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid

1-(4-Chlorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid

1-(3,4-Difluorbenzyl)-2-(dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid

und/oder

2-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-(3-trifluormethylbenzyl)cyclohexanol und/oder das entsprechende Hydrochlorid

eingesetzt werden.

Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 4-Amino-1-phenylbutan-2-ol-Verbindungen sowie deren Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren als Regulatoren für das Nociceptin/Orphanin-FQ Ligand-ORL1-Rezeptor-System und zur Herstellung von Arzneimitteln.