



DATOS DEL SOLICITANTE

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

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Alemania

Departamento o Estado

Dirección Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen, Alemania

Ciudad Aachen

Teléfono 59 82 4024002

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad Bogotá D.C.

Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

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

Identificación

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

Ciudad Brachtal y Aachen

Teléfono 59 82 4024002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "BASES DE MANNICH INDÓLICAS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS Y SU USO 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 19963178.6

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/404

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a bases de Mannich indólicas, procedimiento para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos y su uso 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 LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00097385 00000000

Folio: 112

Fecha (HUB): 2000-12-22 15:24:02

Origen : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

HIT : 000 Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 76,573
FECHA : DICIEMBRE 14 DE 2000

******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JOSE LLOREDA CANACHO & COCONSIGNACION		BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2874492	9,310,000.00

******* CONCEPTO *******

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

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

ANEXO

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

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

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

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad 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 de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá los doctores JOSE LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria y que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el número 18.684. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos puedan intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

Atentamente,



JOSE ANTONIO LLORED A

T. P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

**BASES DE MANNICH INDÓLICAS, PROCEDIMIENTO PARA SU
PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS Y
SU USO PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS**

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

La presente invención se refiere a bases indólicas de Mannich, procedimientos para su preparación, medicamentos que contienen estos compuestos así como al uso de estos 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

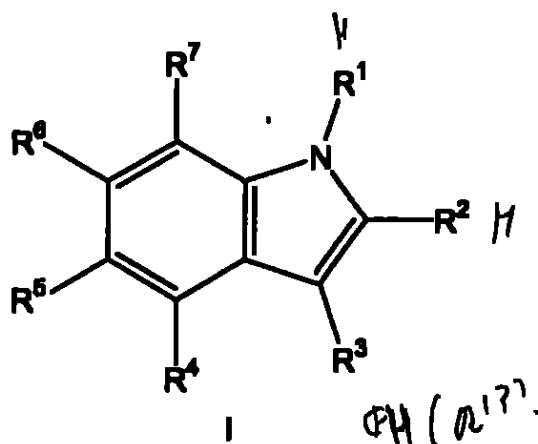
investigando en escala universal para encontrar otros productos analgésicos.

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 indólicas 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 invención son bases indólicas de Mannich de la fórmula general I



en la cual

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

R^2 representa H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{19} , 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 H, Cl, F, NO_2 , OR^{10} , $CO(OR^{11})$, C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileo y con particular preferencia H, C_{1-2} -alquilo o fenilo no sustituido,

R^3 representa $CH(R^{13})N(R^{14})(R^{15})$,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{19} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a

través de C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente H, Cl, F, NO₂, OR¹⁰, CO(OR¹¹), arilo, C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos y con particular preferencia H, NO₂, C₁₋₂-alquilo o fenilo no sustituido,

R⁸ representa H, COR¹⁶, C₁₋₁₀-alquilo o arilo y preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R⁹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo o arilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o fenilo,

R¹⁰ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente H, C₁₋₆-alquilo o arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

R¹¹ representa H, C₁₋₁₀ alquilo o arilo, preferiblemente H o C₁₋₆-alquilo,

R¹² representa H, C₁₋₁₀ alquilo o arilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R¹³ representa un radical fenilo no sustituido o al menos monosustituido con C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, halógeno, CF₃, CN, O-fenilo u OH, preferiblemente fenilo no sustituido o al menos monosustituido con metilo, butilo terciario, metoxi, F, Cl, Br, o CF₃, y con particular preferencia fenilo no sustituido o 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-ter-butil-fenilo, 3-ter-butil-fenilo, 4-ter-butil-fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cloro-fenilo,

3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3-bromo-2-fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 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 fenilo no sustituido,

R^{14} y R^{15} pueden ser iguales o distintos entre sí y representan C_{1-6} -alquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido, o fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido o al menos monosustituido, preferiblemente C_{1-6} -alquilo saturado no sustituido o al menos monosustituido y con particular preferencia CH_3 ,

o R^{14} y R^{15} en conjunto forman el radical $(CH_2)_n$ siendo n un número entero de 3 a 6 o $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, preferiblemente $(CH_2)_n$ con $n = 4$ ó 5 ,

R^{16} representa C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo,

R^{17} representa C_{1-10} -alquilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo,

R^{18} representa C_{1-10} -alquilo, arilo, heteroarilo o naftilo

preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R¹⁹ representa H, NHNH₂, NHR²⁰, C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquilenno, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenno,

R²⁰ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenno preferiblemente C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenno,

R²¹ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenno preferiblemente H, C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenno

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

estando excluidos los racematos de los compuestos en los cuales R³ representa CH(R¹³)N(R¹⁴)(R¹⁵) y se presentan algunas de las siguientes alternativas:

R⁴ hasta R⁷ y R² representan H, R¹³ representa fenilo, R¹⁴ y R¹⁵ en conjunto forman (CH₂)₅ y R¹ representa H, CH₃ o bencilo,

o

R⁴ a R⁷ y R² representan H, R¹³ representa fenilo, R¹⁴, R¹⁵ representan sendos radicales CH₃, y R¹ representa H, CH₃ o bencilo,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} = 2-cloro-fenilo, R^{14} y R^{15} representan sendos radicales CH_3 o R^{14} y R^{15} en conjunto representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, R^2 = $COOR^{11}$ y R^{11} = C_2H_5 y los correspondientes clorhidratos,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} = fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$, R^2 representa $COOR^{11}$ y R^{11} representa CH_3 en forma de clorhidrato,

o

R^4 hasta R^7 y R^2 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_4$, R^1 representa H, CH_3 , $CH_2-CH=CH_2$ o 4-clorobencilo y para $R^1=CH_3$ también el correspondiente clorhidrato,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 y R^2 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} representa fenilo y R^{15} representa 4-etoxifenilo,

o

R^4 hasta R^7 representan H, R^{13} representa 2,4,6-trimetoxifenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, R^1 representa CH_3 y R^2 representa fenilo,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} representa fenilo, 2-hidroxifenilo o 2-hidroxi-5-metilfenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$ y R^2 representa CH_3 y para R^{13} = fenilo también

el correspondiente bisulfato,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, y R^2 representa CH_3 y el correspondiente bisulfato del compuesto,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$, R^2 representa $COOR^{11}$ y R^{11} representa CH_3 como clorhidrato,

o

R^1 , R^4 , R^6 y R^7 representan H, R^2 representa $COOR^{11}$, R^{11} representa C_2H_5 , R^{14} y R^{15} representan sendos radicales CH_3 , R^{13} representa 2-clorofenilo y R^5 representa 3-[(2-clorofenil)-dimetilaminometil]-5-metilen-1H-indol-2-carboxilato de etilo o 3-[(2-clorofenil)-dimetilaminometil]-5-hidroxato-1H-indol-2-carboxilato de etilo.

Bajo la definición de radical arilo están comprendidos preferiblemente radicales hidrocarburo al menos monosustituídos con halógeno, OH, CN, CF_3 y con particular preferencia con F, Cl, Br u OH. Si éstos contienen más de un sustituyente, éstos pueden ser iguales o distintos entre sí. Los radicales alquilo pueden ser ramificados o no ramificados o cíclicos. Se prefieren particularmente metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-

dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, heptilo, nonilo o decanilo.

Bajo la definición de radical arilo se entienden radicales fenilo o naftilo, preferiblemente al menos monosustituídos con OH, halógeno, preferiblemente F, Br o Cl, CF₃, CN, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alcoxi o fenilo. Los radicales fenilo sustituidos o no sustituidos también pueden estar condensados con otros ciclos. Se prefieren particularmente como radicales arilo 2, 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, 3, o 4-fluorofenil, 2-metoxifenilo, 2, 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, con particular preferencia nitrógeno y/u oxígeno, y que preferiblemente llevan sustituyentes halógeno, CN, CF₃ u OH. Se prefiere particularmente como radical heteroarilo un radical tiofeno, pirrolilo o furfurilo sustituido o no sustituido.

Se prefieren particularmente las siguientes bases indólicas de Mannich sustituidas:

3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

[(5-fluoro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

[(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-fenilmetilmetil]-dimetilamina

[(5-metoxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

dimetil-[2(-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ol

dimetil-[(4-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

[(5-cloro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

acetato de 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ilo

{[2-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-dimetilamina

ácido 5-benciloxi-3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

dimetil-[(2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

dimetil-[(2-metil-6-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]amina

[(6-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

{[2-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-dimetilamina

{[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-

dimetilamina

[(7-etil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-6-carboxílico

dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

1-metil-3-(morfolino-4-il-fenilmetil)-1H-indol

3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-metil-1H-indol

1-etil-2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-1-etil-2-fenil-1H-indol

1-etil-2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

1-etil-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol

2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

2-fenil-3-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol

dimetil-[(2-fenil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-amina

2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

3-[(2-metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol

4-metil-3-(piperidin-1-il-o-tolil-metil)-1H-indol

3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-4-metil-1H-indol

5-benciloxi-3-(fenil-piperidin-1-il-metil)-1H-indol

[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-o-tolilmetil]-dimetilamina

7-etil-3-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-1H-indol

3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol

5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-1H-indol

5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-indol

5-benciloxi-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-

indol

[(2-metoxifenil) - (2-metil-1H-indol-3-il) - metil] - dimetilamina
[[1- (4-metoxibencil) - 1H-indol-3-il] - fenil-metil] - dimetilamina
3- (fenilpiperidin-1-il-metil) - 1H-indol
1-metil-3- (fenilpiperidin-1-il-metil) - 1H-indol
3- (fenilpirrolidin-1-il-metil) - 1H-indol
[(1H-indol-3-il) - fenilmetil] - dimetilamina
5-benciloxi-3- (fenil-pirrolidin-1-il-metil) - 1H-indol
[(5-bromo-2-fluoro-fenil) - (4-nitro-1H-indol-3-il) - metil] -
dimetilamina
[(5-bromo-2-fluoro-fenil) - (1-metil-1H-indol-3-il) - metil] -
dimetilamina
[(2-cloro-6-fluoro-fenil) - (2-fenil-1H-indol-3-il) - metil] -
dimetilamina
[(2-cloro-6-fluoro-fenil) - (1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il) -
metil] - dimetilamina
[(2-cloro-6-fluoro-fenil) - (4-nitro-1H-indol-3-il) - metil] -
dimetil-amina
[(2-cloro-6-fluoro-fenil) - (1-metil-1H-indol-3-il) - metil] -
dimetil-amina
[(2-bromo-fenil) - (4-nitro-1H-indol-3-il) - metil] dimetil-amina
[(2-bromo-fenil) - (1-metil-1H-indol-3-il) - metil] - dimetilamina
[(3-bromo-fenil) - (7-etil-1H-indol-3-il) - metil] dimetil-amina
[(3-bromo-fenil) - (1-metil-1H-indol-3-il) - metil] - dimetilamina
[(4-ter-butil-fenil) - (2-metil-1H-indol-3-il) - metil] - dimetil-

amina

[(4-ter-butil-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-

dimetilamina

[(4-ter-butil-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-

amina

[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-

dimetil-amina

[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-metil-1H-indol-3-il)-metil]-

dimetilamina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-

dimetil-amina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-[2-(4-cloro-fenil)-1H-indol-3-il]-

metil]-dimetil-amina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-

dimetil-amina

[(3-cloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

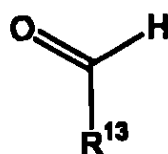
[(2,3-dicloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-

amina

[(2,4-dicloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-

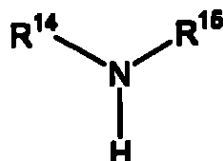
amina.

Otro objeto de la invención son procedimientos de preparación de bases indólicas de Mannich de la fórmula general I que se caracterizan porque se hacen reaccionar compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II



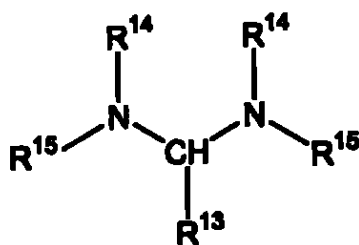
II

en la cual R^{13} tiene el significado según la fórmula general I, en solución preferiblemente en un solvente orgánico y con particular preferencia tolueno, en presencia de una base, preferiblemente carbonato de potasio o anhídrido bórico a una temperatura preferiblemente de -10 hasta 110°C , con aminas secundarias de la fórmula general III



III

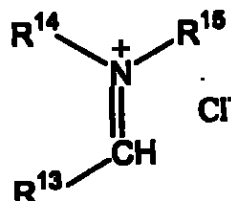
en la que R^{14} y R^{15} tienen significados según la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



IV

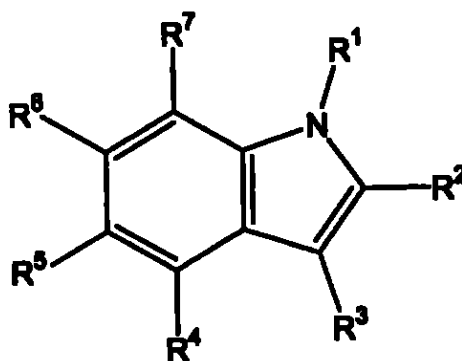
y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin

ulterior purificación se hacen reaccionar con un cloruro de ácido, preferiblemente con cloruro de acetilo en un solvente absoluto, preferiblemente éter dietílico para dar sales de iminio de la fórmula general V



V

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

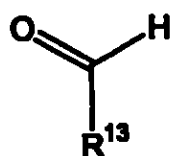


VI

en la cual R³ representa H y R¹, R², R⁴ hasta R¹² y R¹⁶ hasta R²¹ tienen los significados indicados para la fórmula general I, y las bases indólicas de Mannich resultantes de la fórmula general I se purifican por lavado y/o extracción,

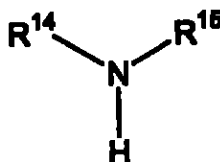
preferiblemente por lavado con acetona y se aislan por métodos convencionales.

Otro objeto de la invención también son procedimientos alternativos para la preparación de bases indólicas de Mannich de la fórmula general I, en las cuales R^1 es distinto de hidrógeno y R^2 hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, que se caracteriza porque se hacen reaccionar los compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II



II

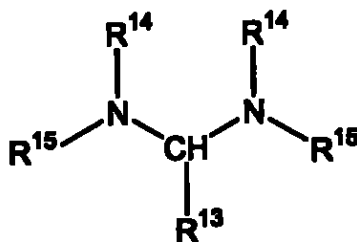
en que R^{13} tiene el significado indicado para la fórmula general I, en solución preferiblemente en un solvente orgánico y con particular preferencia en tolueno, en presencia de una base, preferiblemente carbonato de potasio o anhídrido bórico a una temperatura preferiblemente de -10 hasta 110°C , con aminas secundarias de la fórmula general III



III

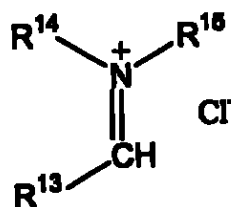
en la que R^{14} y R^{15} tienen significados según la fórmula

general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



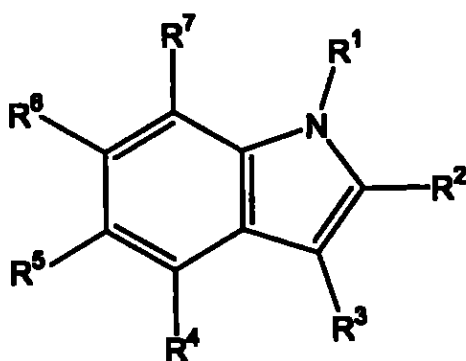
IV

y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con un cloruro de ácido, preferiblemente con cloruro de acetilo en un solvente absoluto, preferiblemente éter dietílico para dar sales de iminio de la fórmula general V



V

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



VI

en la cual R^1 y R^3 representan H y R^2 , R^4 hasta R^{12} y R^{16} hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y los compuestos resultantes de la fórmula general VI en donde R^1 representa H y R^2 hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, en solución preferiblemente en sulfóxido de dimetilo se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general XR^{22} , en que R^{22} representa C_{1-10} -alquilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno, preferiblemente C_{1-6} -alquilo o arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno y $X = Cl, Br$ o I , preferiblemente Cl , a una temperatura preferiblemente de 10 a $150^\circ C$, en presencia de una base, preferiblemente trietilamina o butilato terciario de potasio, y los compuestos resultantes de la fórmula general I en que R^1 representa C_{1-10} -alquilo o arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileno y R^2 hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, se purifican por filtración preferiblemente por

filtración a través de una resina secuestrante, con particular preferencia por filtración a través de tris(2-aminoetil)-amina ligada a polímero (suministrado por la empresa Novabiochem, Bad Soden) y/o 3-(3-mercaptofenil)propano-amidometilpoliestireno (Argonaut, Muttenz, Suiza) y se aísla por los métodos convencionales.

Preferiblemente la síntesis de las bases indólicas de Mannich sustituidas de la presente invención se lleva a cabo en una instalación automática de la empresa Zymark ilustrada en las figuras 1 y 2 y descripta más abajo.

Las bases indólicas de Mannich sustituidas de la invención según 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 indólicas de Mannich sustituidas de la presente invención de la fórmula general I son

toxicológicamente inocuas 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 de indólica 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 la menos una base indólica 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 síndrome hipercinético.

La utilización del al menos una de las bases indólicas de Mannich sustituida 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 síndrome hiperkinético, también constituye un objeto de la presente invención.

Para la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se utilizan además de al menos una base indólica 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 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 spray.

Las bases indólicas de Mannich de la presente invención de la fórmula general I en un depósito o en forma disuelta 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.

Ensayos farmacológicos

1.) Ensayos in vitro

El ensayo exhaustivo de las bases indólicas de Mannich de la presente invención en lo que respecta a su eficacia se efectúa por los métodos de exploración habituales de alto rendimiento, descritos en John P. Devlin, High Throughput Screening, 1997, Marcel Dekker Inc. que se agrega a la presente como referencia y constituye parte de la presente divulgación.

La eficacia de las bases indólicas de Mannich de la presente invención se determina particularmente por su afinidad a las familias 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 exhaustiva 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 de 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 intreperitoneal. 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:

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

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

Ejemplos:

Instrucciones generales de síntesis para la preparación de los compuestos de aminor 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 se agregaron 1,6 equivalentes a anhídrido bórico. Luego se agregó una solución de 2,4 equivalentes a 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 evidente 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 cese de anhídrido bórico y

se separó el filtrado del solvente. Los compuestos de aminorales resultante 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 equivalentes de una solución o suspensión enfriada con hielo de un compuesto de aminorales de la fórmula general IV y 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 produjo 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.

Especificación general de síntesis de bases indólicas de Mannich N-alquiladas de la fórmula general I:

Especificación general de síntesis 5:

Una solución de 1,0 equivalente de base indólica de Mannich de la fórmula general I en que R1 representa H, en sulfóxido de dimetilo absoluto se trató durante 15 minutos

con 1,0 equivalente de hidróxido de potasio, luego se agregó 1,0 equivalente de reactivo de alquilación (R^{12} -Hal) y se siguió agitando durante 24 horas a aproximadamente 20°C. Luego se agregaron 3,0 equivalentes de 3-(3-mercaptofenil)-propanamidometilpoliestireno, se dejó reaccionar otras tres horas, se separó por filtración de la resina PS y se concentró el filtrado al vacío. El residuo resultante fue disuelto en una mezcla 1:1 de diclorometano/agua, se agitó durante 30 minutos, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa 3 veces con sendas porciones de 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente.

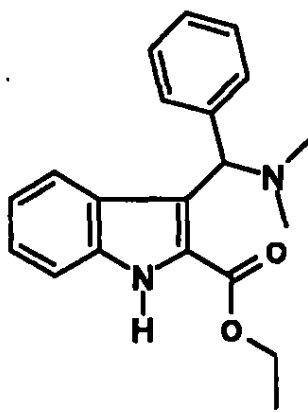
Especificación general de síntesis de bases de Mannich indólicas N-aciladas de la fórmula general I:

Especificación general de síntesis 6:

Una solución de 1,0 equivalente de base indólica de Mannich de la fórmula general I en que R1 representa H, en sulfóxido de dimetilo absoluto se trató durante 15 minutos con 1,0 equivalente de hidróxido de potasio, luego se agregó 1,0 equivalente de reactivo de acilación (R1-Hal) y se siguió agitando durante 24 horas a aproximadamente 20°C. A continuación se agregaron 3,0 equivalentes de tris(2-aminoetil)amina ligada a polímero, se dejó reaccionar otras

tres horas, se separó por filtración de la resina PS y se concentró el filtrado al vacío. El residuo resultante fue disuelto en una mezcla de diclorometano/agua 1:1, se agitó durante 30 minutos, se separaron las fases, la fase acuosa fue extraída 3 veces con sendas porciones de 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente.

Ejemplo 1:



3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

1a. 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 especificación general de síntesis 1 y reacción subsiguiente con 4,7 ml (0,079 mol) de cloruro de acetilo según la especificación general de síntesis 3 dio 9,5 g (correspondiente a 70,7% del rendimiento teórico) de cloruro

de benciliden-dimetil amonio.

2a. etapa

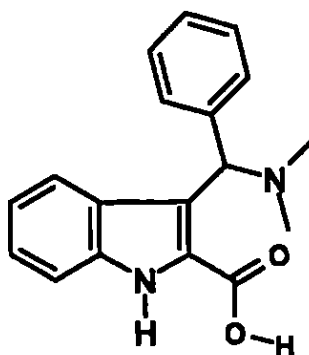
3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

La preparación se llevó a cabo según la especificación general de síntesis 4 a partir de 1H-indol-2-carboxilato de etilo y cloruro de benciliden-dimetil-amonio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 323,2, 278,4 (M⁺).

Ejemplo 2:

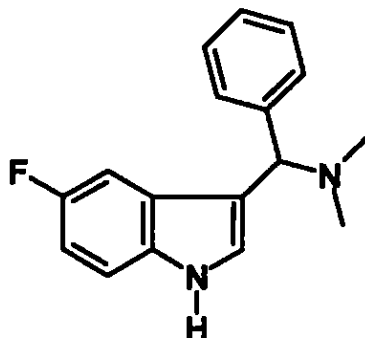


ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

La preparación se llevó a cabo según la especificación general de síntesis 4 a partir de ácido 1H-indol-2-carboxílico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio, que se preparó según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 295,2, 250,4, 206,6 (M⁺).

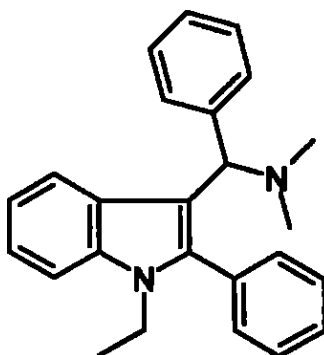
Ejemplo 3:

[(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se llevó a cabo según la especificación general de síntesis 4 a partir de 5-fluoro-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 313,3, 268,3, 224,6 (M*).

Ejemplo 4:

[(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-yl)-fenilmetil]-dimetilamina

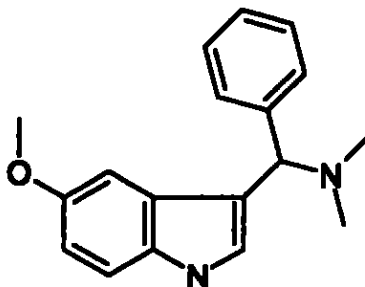
La preparación se llevó a cabo según la especificación

general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 310,5 (M⁺).

Ejemplo 5:



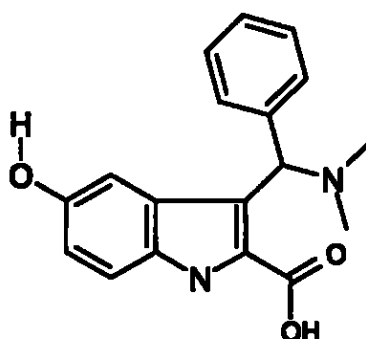
[(5-metoxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-metoxi-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 325,1, 280,3 (M⁺).

Ejemplo 6:



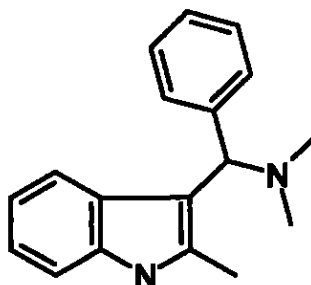
ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

La preparación se realizó según la especificación general de síntesis 4 a partir de ácido 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 310,6, 266,4, 222,5 (M⁺).

Ejemplo 7:



dimetil-[(2-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

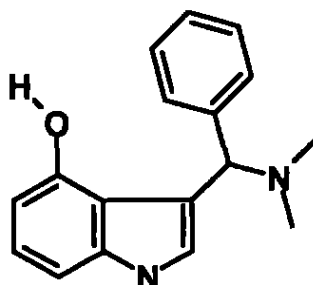
La preparación se realizó según la especificación general de síntesis 4 a partir de 2-metil-1H-indol y cloruro

de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 220,5 (M⁺).

Ejemplo 8:



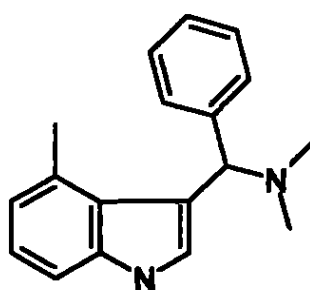
3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-hidroxi-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 267,1, 222,5 (M⁺).

Ejemplo 9:



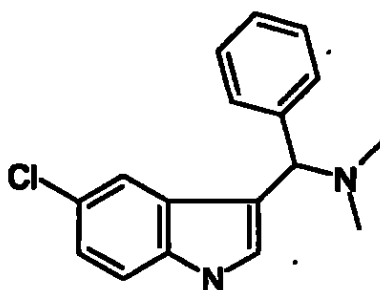
dimetil-[(4-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-metil-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 220,5 (M⁺).

Ejemplo 10:



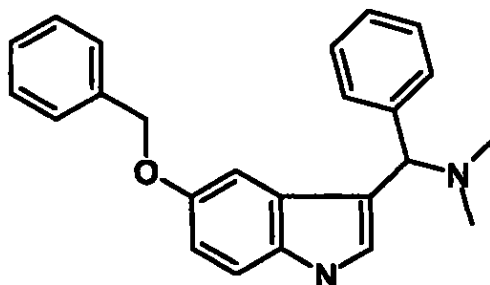
[(5-cloro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-cloro-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 240,6 (M⁺).

Ejemplo 11:



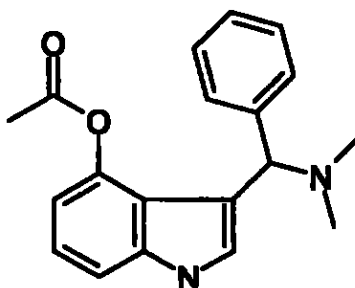
[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-benciloxi-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 312,4 (M⁺).

Ejemplo 12:



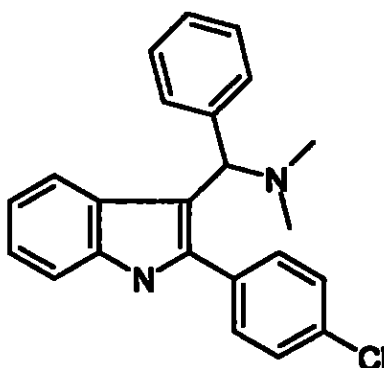
acetato de 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ilo

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de acetato de 1H-indol-4-ilo y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 264,3, 222,5 (M⁺).

Ejemplo 13:



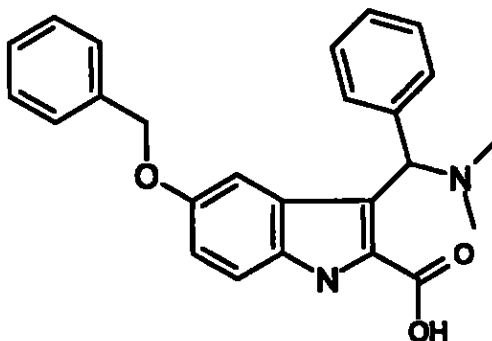
([2-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il]fenilmetil)-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(4-clorofenil)-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 316,3 (M⁺).

Ejemplo 14:



ácido 5-benciloxi-3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

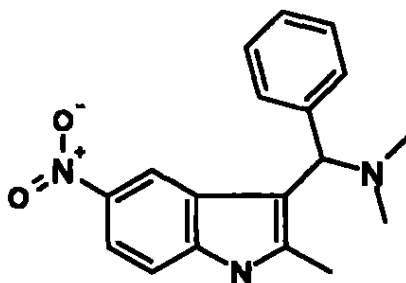
La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de ácido 5-benciloxi-1H-indol-2-

carboxílico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 401,1, 356,3, 312,4 (M*).

Ejemplo 15:



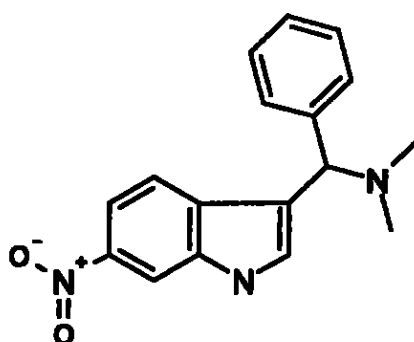
dimetil-[(2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-metil-5-nitro-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 265,4, 235,6 (M*).

Ejemplo 16:



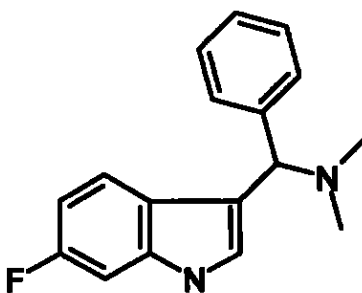
dimetil-[(6-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 6-nitro-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 251,4 (M⁺):

Ejemplo 17:



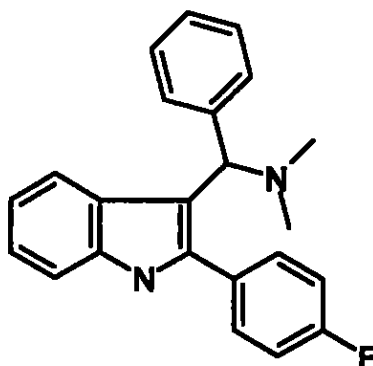
[(6-fluoro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 6-fluoro-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 224,4 (M⁺).

Ejemplo 18:



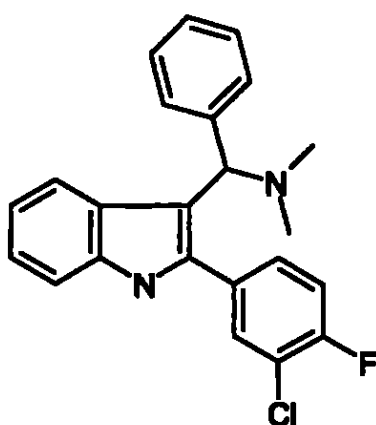
{[2-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(4-fluorofenil)-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 300,5, 224,5 (M⁺).

Ejemplo 19:



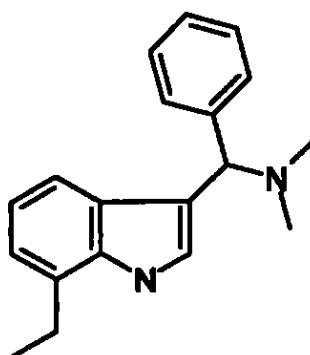
{[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]fenilmetil}-
dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 334,4 (M⁺).

Ejemplo 20:



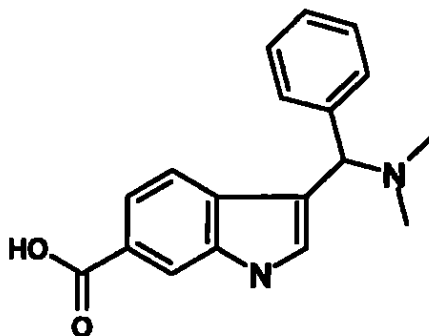
[(7-etil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 7-etil-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 234,5 (M*).

Ejemplo 21:



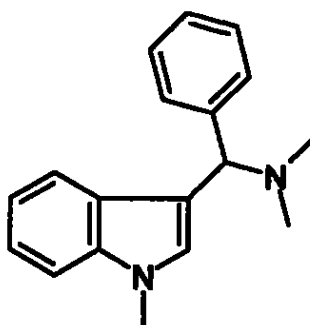
ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-6-carboxílico

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de ácido 1H-indol-6-carboxílico y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 264,4, 250,5 (M*).

Ejemplo 22:



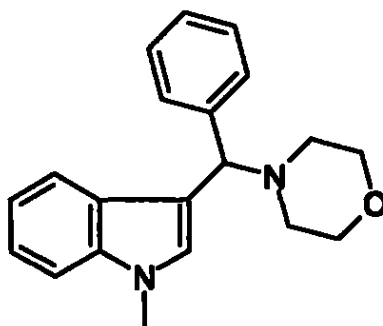
dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 265,1 (M⁺).

Ejemplo 23:



1-metil-3-(morfolino-4-il-fenilmetil)-1H-indol

1a. etapa

Cloruro de 4-benciliden-morfolinio-4

La reacción de 17,9 ml (0,200 mol) de morfolina y 10,1 ml (0,100 mol) de benzaldehído según la instrucción general

de síntesis 2 y reacción subsiguiente con 6,0 ml (0,100 mol) de cloruro de acetilo conforme a la instrucción general de síntesis 3 dio 10,1 g (correspondiente a 48% del rendimiento teórico) de cloruro de 4-benciliden-morfolinio-4.

2a. etapa

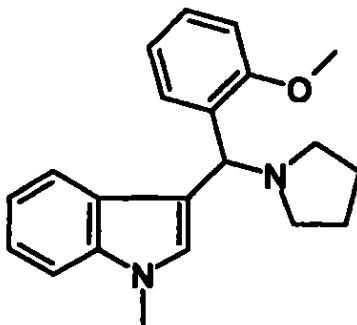
1-metil-3-(morfolin-4-il-fenilmetil)-1H-indol

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-indol y cloruro de 4-benciliden-morfolinio-4.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 220,4 (M⁺).

Ejemplo 24:



3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-metil-1H-indol

1a. etapa

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

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 subsiguiente con 2,1 ml (0,035 mol) de cloruro de acetilo conforme a la instrucción general de síntesis 3 dio 6,2 g (correspondiente a 78% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio.

2a. etapa

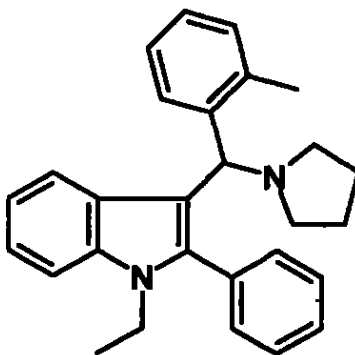
3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-metil-1H-indol

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 250,4 (M⁺).

Ejemplo 25:



1-etil-2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

1a. etapa

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

La reacción de 8,2 ml (0,100 mol) de pirrolidina y 7,0 ml (0,050 mol) de 2-metilbenzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción subsiguiente con 3,9 g (0,50 mol) de cloruro de acetilo conforme a la instrucción general de síntesis 3 dio 6,6 g (63% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-pirrolidinio.

2a. etapa

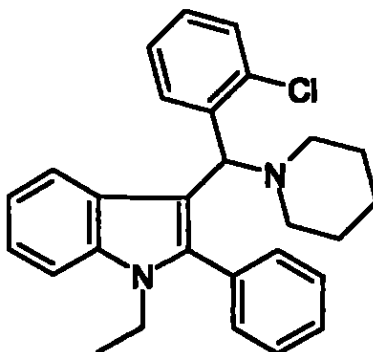
1-etil-2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-pirrolidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 324,4 (M⁺).

Ejemplo 26:



3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-1-etil-2-fenil-1H-indol

1a. etapa

Cloruro de 1-(2-cloro-benciliden)-piperidinio

La reacción de 8,5 g (0,100 mol) de piperidina y 7,0 g (0,050 mol) de 2-clorobenzaldehído según la instrucción general de síntesis 2 y reacción subsiguiente con 3,9 g (0,50 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 7,1 g (58% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-(2-cloro-benciliden)-piperidinio.

2a. etapa

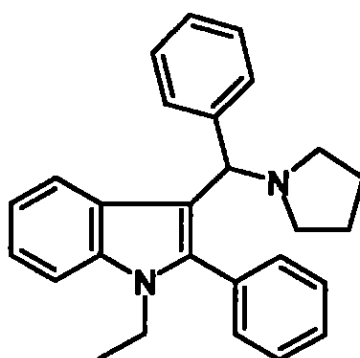
3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-1-etil-2-fenil-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-cloro-benciliden)-piperidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 344,4 (M*).

Ejemplo 27:



1-etil-2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

1a. 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 subsiguiente con 6,0 ml (0,100 mol) de cloruro de acetilo conforme a la instrucción general de síntesis 3 dio 14,1 g (72% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-benciliden-pirrolidinio.

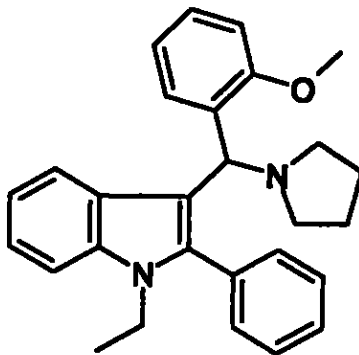
2a. etapa

1-etil-2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-benciliden-pirrolidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 310,5 (M*).

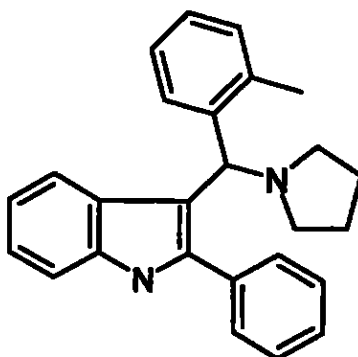
Ejemplo 28:

1-etil-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio preparado según el ejemplo 24.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 340,4 (M⁺).

Ejemplo 29:

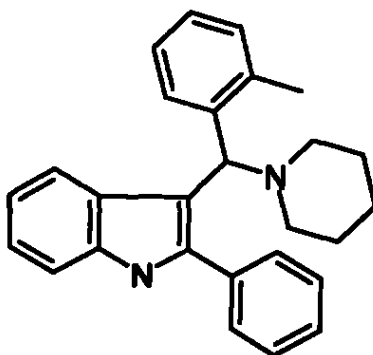
2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-pirrolidinio preparado según el ejemplo 25.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 296,5 (M⁺).

Ejemplo 30:



1a. etapa

Cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-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 subsiguiente 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.

2a. etapa

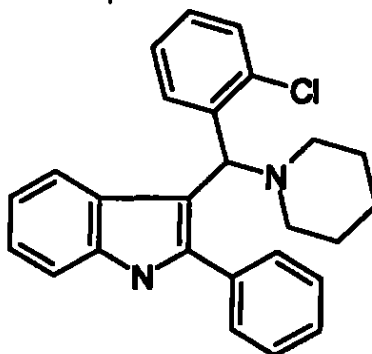
2-fenil-3-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 296,5 (M*).

Ejemplo 31:



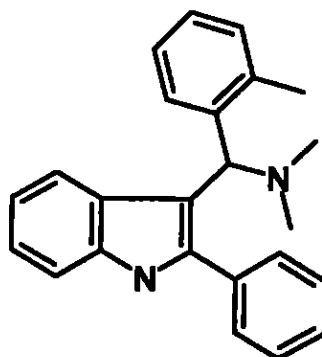
3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol.

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-cloro-benciliden)-piperidinio preparado según el ejemplo 26.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 316,5 (M*).

Ejemplo 32:



dimetil-[(2-fenil-1H-indol-3-il)-o-tolilmetil]-amina

1a. etapa

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

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

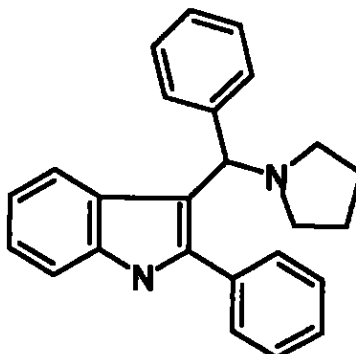
2a. etapa

dimetil-[(2-fenil-1H-indol-3-il)-o-tolilmetil]-amina

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

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

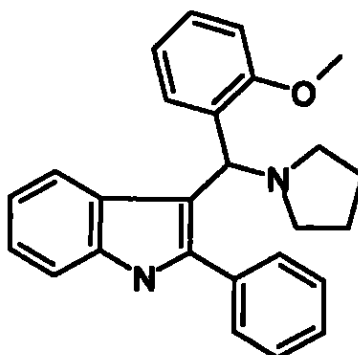
MS (EI) m/z: 296,6 (M*).

Ejemplo 33:**2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol**

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-benciliden-pirrolidinio preparado según el ejemplo 27.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 282,5 (M*).

Ejemplo 34:**3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol**

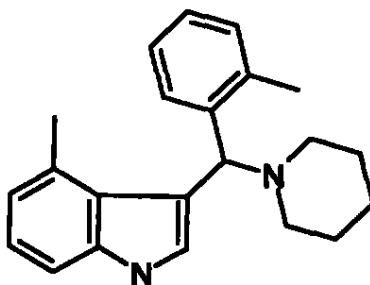
La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenil-1H-indol y cloruro de 1-(2-

metoxi-benciliden)-pirrolidinio preparado según el ejemplo 24.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 312,3 (M*).

Ejemplo 35:



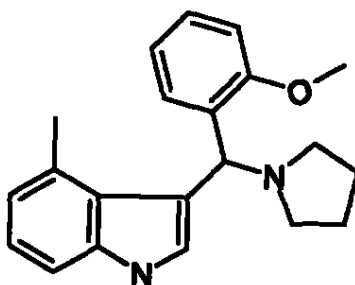
4-metil-3-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-metil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metil-benciliden)-piperidinio preparado según el ejemplo 30.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 234,5 (M*).

Ejemplo 36:



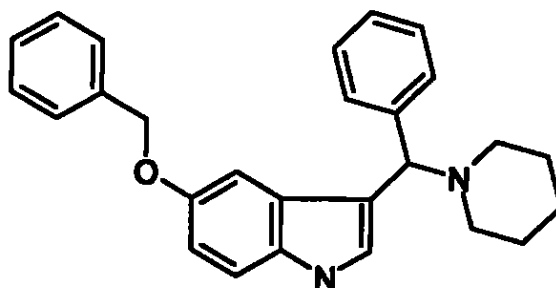
3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-4-metil-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-metil-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio preparado según el ejemplo 24.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 250,4 (M*).

Ejemplo 37:



5-benciloxi-3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol

1a. etapa

Cloruro de 1-benciliden-piperidinio

La reacción de 19,8 ml (0,200 mol) de piperidina y 10,1 ml (0,100 mol) de benzaldehído según la instrucción general 2 y reacción subsiguiente con 6,0 ml (0,100 mol) de cloruro de acetilo según la instrucción general de síntesis 3 dio 11,7 g (correspondiente al 56% del rendimiento teórico) de cloruro de 1-benciliden-piperidinio.

2a. etapa

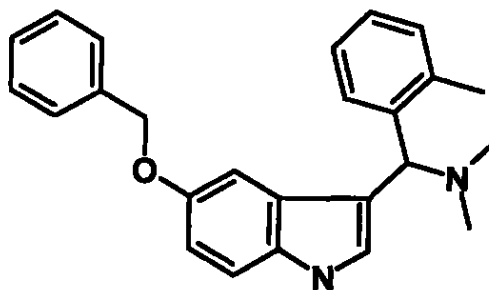
5-benciloxi-3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-benciloxi-1H-indol y cloruro de 1-benciliden-piperidinio.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 397,3, 312,5 (M⁺).

Ejemplo 38:



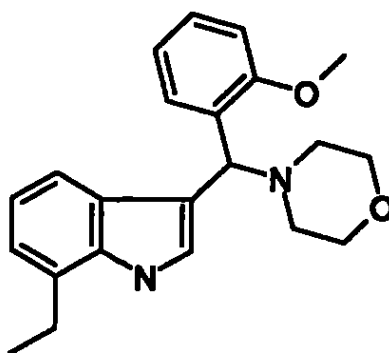
[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-o-tolilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-benciloxi-1H-indol y cloruro de dimetil-(2-metil-benciliden)-amonio preparado según el ejemplo 32.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 326,5 (M⁺).

Ejemplo 39:



7-etil-3-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-1H-indol

1a. 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 especificación 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 a 38% del rendimiento teórico) de cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4.

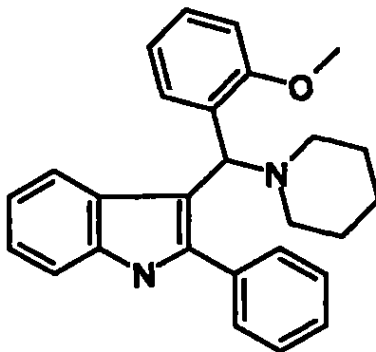
2a. etapa

7-etil-3-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 7-etil-1H-indol y cloruro de 4-(2-metoxi-benciliden)-morfolinio-4.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS.

MS (EI) m/z: 264,3 (M*).

Ejemplo 40:**3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol****1a. 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 subsiguiente 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.

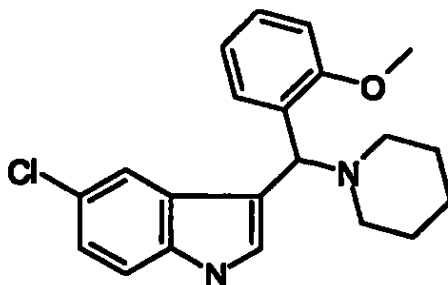
2a. etapa**3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol**

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

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 312,3 (M*).

Ejemplo 41:



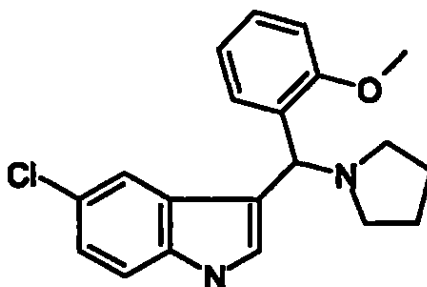
5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-cloro-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-piperidinio, preparado según el ejemplo 40.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 355,0, 270,3 (M⁺).

Ejemplo 42:



5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-indol

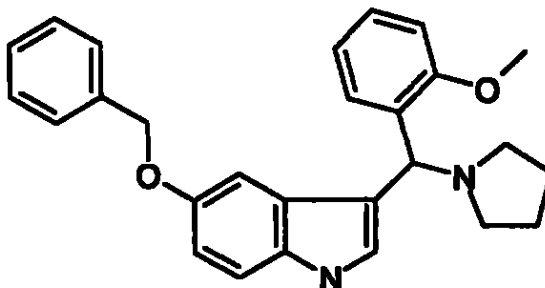
La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-cloro-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo

24.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 340,9 270,2 (M*).

Ejemplo 43:



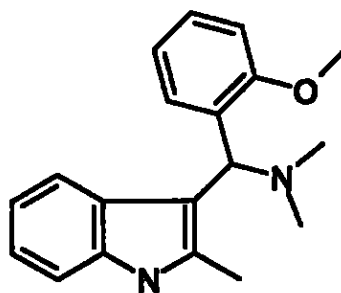
5-benciloxi-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-benciloxi-1H-indol y cloruro de 1-(2-metoxi-benciliden)-pirrolidinio, preparado según el ejemplo 24.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 412,9, 342,3 (M*).

Ejemplo 44:



[(2-metoxifenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]dimetilamina

1a. etapa

Cloruro de (2-metoxi-bencilidin)-dimetil-amonio

La reacción de 17,0 ml (0,135 mol) de solución de dimetilamina y 6,8 g (0,050 ml) de 2-metoxibenzaldehído según la instrucción general de síntesis 1 y reacción subsiguiente con 3,0 ml (0,050 mol) de cloruro de acetilo según la especificación general de síntesis 3 dio 4,8 g (48% del rendimiento teórico) de cloruro de 2-metoxi-benciliden-dimetil-amonio.

2a. etapa

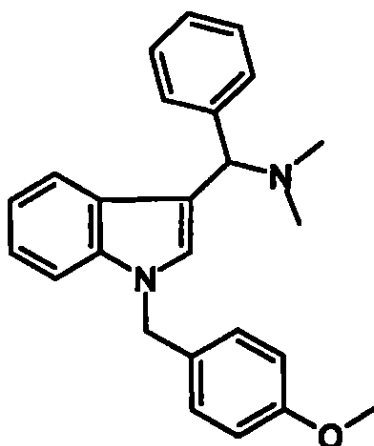
[(2-metoxifenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

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

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 250,3 (M⁺).

Ejemplo 45:



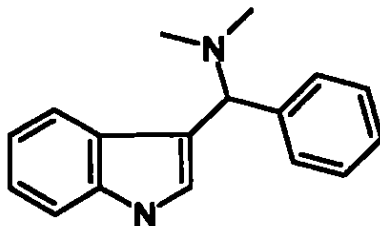
{[1-(4-metoxibencil)-1H-indol-3-il-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 y 5 a partir de 1H-indol, cloruro de benciliden-dimetilamonio y cloruro de 4-metoxibencilo.

Para la caracterización se trazó un ESI-MS:

MS (EI) m/z: 327,1 (M*).

Ejemplo 46:

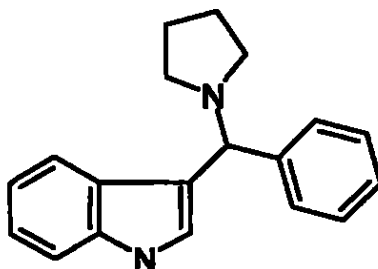


[(1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1H-indol y cloruro de benciliden-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 1.

La verificación estructural se llevó a cabo mediante ^{13}C -NMR, $\delta = 144,35; 136,73; 128,30; 127,89; 126,55; 126,28; 123,32; 121,20; 119,96; 118,75; 111,72; 69,67; 44,49$ ppm.

Ejemplo 47:

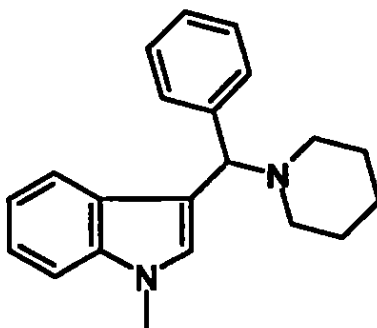


3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1H-indol y cloruro de benciliden-pirrolidinio preparado según el ejemplo 27.

La verificación estructural se llevó a cabo mediante ESI-MS: masa calculada 276,38 g/mol, masa hallada $M+H = 276,9$ g/mol.

Ejemplo 48:

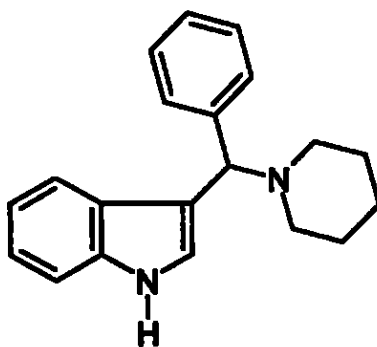


1-metil-3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metil-1H-indol y cloruro de 1-benciliden-piperidinio preparado según el ejemplo 37.

La verificación estructural se llevó a cabo mediante ESI-MS: masa calculada 304,44 g/mol, masa hallada M+H = 304,8 g/mol.

Ejemplo 49:



3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1H-indol y cloruro de 1-benciliden-piperidinio preparado según el ejemplo 37.

La verificación estructural se llevó a cabo mediante ESI-MS: masa calculada 290,41 g/mol, masa hallada M+H = 290,9 g/mol.

Ejemplo 50:

5-benciloxi-3-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 5-benciloxiindol y cloruro de benciliden-pirrolidinio preparado según el ejemplo 27.

Ejemplo 51:

[(5-bromo-2-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-nitro-indol y cloruro de (5-bromo-2-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 52:

[(5-bromo-2-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (5-bromo-2-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 53:

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenilindol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 54:

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etilindol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 55:

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-nitroindol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 56:

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó según la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 57:

[(2-bromo-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-nitroindol y cloruro de (2-bromo-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 2-bromo-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 58:

[(2-bromo-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (2-bromo-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 2-bromo-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 59:

[(3-bromo-fenil)-(7-etil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción

general de síntesis 4 a partir de 7-etilindol y cloruro de (3-bromo-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 3-bromo-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 60:

[(3-bromo-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (3-bromo-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 3-bromo-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 61:

[(4-ter-butil-fenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-metilindol y cloruro de (4-ter-butil-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 4-ter-butil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 62:

[(4-ter-butil-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-etil-2-fenilindol y

cloruro de (4-ter-butil-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 4-ter-butil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 63:

[(4-ter-butil-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (4-ter-butil-benciliden)-dimetil-amonio preparado conforme al ejemplo 24 a partir de 4-ter-butil-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 64:

[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-nitroindol y cloruro de (2-cloro-4-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 65:

[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 4-metilindol y cloruro de (2-cloro-4-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-4-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 66:

{(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(2-fenil-1H-indol-3-il)-metil}-
dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-fenilindol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 67:

{(2-cloro-6-fluoro-fenil)-[2-(4-cloro-fenil)-1H-indol-3-il]-
metil}-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 2-(4-clorofenil)-indol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 68:

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (2-cloro-6-fluoro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2-cloro-6-fluoro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 69:

[(3-cloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (3-cloro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 3-cloro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 70:

[(2,3-dicloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (2,3-dicloro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2,3-dicloro-benzaldehído y dimetilamina.

Ejemplo 71:

[(2,4-dicloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

La preparación se realizó conforme a la instrucción general de síntesis 4 a partir de 1-metilindol y cloruro de (2,4-dicloro-benciliden)-dimetil-amonio preparado según el ejemplo 24 a partir de 2,4-dicloro-benzaldehído y dimetilamina.

Ensayos farmacológicos

1) Ensayos in-vitro

La evaluación de las bases indólicas de Mannich de la presente invención en lo que respecta a eficacia se llevó a cabo en la forma arriba indicada.

Los compuestos de la invención de la fórmula general I que fueron investigados son adecuados como ligandos para el subtipo α_2 del receptor α -adrenérgico humano que es de importancia para la sensación del dolor.

La afinidad de los compuestos de la invención a este subtipo α_2 del receptor α -adrenérgico fue determinada con ayuda del ensayo SPA descrito en John P. Devlin, High Throughput Screening, Marcel Dekker Inc. 1997, páginas 307 a 316. Esta bibliografía se introduce en la presente a título de referencia. Las afinidades de los compuestos de la invención fueron determinadas en concentraciones de 10 μ M.

Los resultados de ensayos elegidos están reproducidos en

la siguiente Tabla 1:

Ejemplo No.	% Inhibición $\alpha 2$ (humanos), 10 μ M
36	67
50	51
34	95
30	40
7	68
15	40
51	43
52	37
53	38
54	55
55	49
56	39
57	64
58	82
59	37
60	66
61	63
62	51
63	60
64	48
65	42
66	44
67	36
68	88
69	75
70	63
71	50

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

La investigación exhaustiva de los compuestos de la invención en lo que respecta a su eficacia analgésica en el Writhing inducido por fenilquinona en el ratón se llevó a cabo en la forma arriba descripta.

Los compuestos de la invención ensayados tenían efecto analgésico.

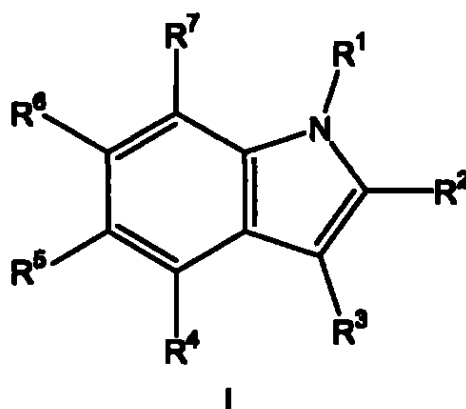
Los resultados de ensayos de Writhing elegidos están resumidos en la siguiente Tabla 2.

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

Ensayo No.	Inhibición de la reacción de Writhing en %
22	39
23	75
46	41
47	57
48	6
49	82

Reivindicaciones

1.- Bases indólicas de Mannich sustituidas de la fórmula general I



en la cual

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

R^2 representa H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{19} , 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^3 representa $CH(R^{13})N(R^{14})(R^{15})$,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{19} , C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquileo,

R^8 representa H, COR^{16} , C_{1-10} -alquilo o arilo y preferiblemente C_{1-6} -alquilo,

R⁹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo o arilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o fenilo,

R¹⁰ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno,

R¹¹ representa H, C₁₋₁₀ alquilo o arilo,

R¹² representa H, C₁₋₁₀ alquilo o arilo,

R¹³ representa un radical fenilo no sustituido o al menos monosustituido con C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, halógeno, CF₃, CN, O-fenilo u OH,

R¹⁴ y R¹⁵ pueden ser iguales o distintos entre sí y representan C₁₋₆-alquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido, o fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido o al menos monosustituido,

o R¹⁴ y R¹⁵ en conjunto forman el radical (CH₂)_n siendo n un número entero de 3 a 6 o (CH₂)₂O(CH₂)₂,

R¹⁶ representa C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo,

R¹⁷ representa C₁₋₁₀-alquilo,

R¹⁸ representa C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo o naftilo

R¹⁹ representa H, NHHN₂, NHR²⁰, C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileno,

R²⁰ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileno

R²¹ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical

arilo o heteroarilo ligado a través de C_{1-6} -alquilenos y/o sus racematos, enantiómeros, diastereómeros y/o las correspondientes bases y/o las correspondientes sales con ácidos fisiológicamente tolerables, estando excluidos los racematos de los compuestos en los cuales R^3 representa $CH(R^{13})N(R^{14})(R^{15})$ y se presentan algunas de las siguientes alternativas:

R^4 hasta R^7 y R^2 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$ y R^1 representa H, CH_3 o bencilo,

o

R^4 a R^7 y R^2 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} , R^{15} representan sendos radicales CH_3 , y R^1 representa H, CH_3 o bencilo,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, $R^{13} = 2$ -cloro-fenilo, R^{14} y R^{15} representan sendos radicales CH_3 o R^{14} y R^{15} en conjunto representan $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, $R^2 = COOR^{11}$ y $R^{11} = C_2H_5$ y los correspondientes clorhidratos,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, $R^{13} =$ fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$, R^2 representa $COOR^{11}$ y R^{11} representa CH_3 en forma de clorhidrato,

o

R^4 hasta R^7 y R^2 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_4$, R^1 representa H, CH_3 , $CH_2-CH=CH_2$ o

4-clorobencilo y para $R^1=CH_3$ también el correspondiente clorhidrato,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 y R^2 representan H, R^3 representa fenilo, R^{14} representa fenilo y R^{15} representa 4-etoxifenilo,

o

R^4 hasta R^7 representan H, R^{13} representa 2,4,6-trimetoxifenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, R^1 representa CH_3 y R^2 representa fenilo,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} representa fenilo, 2-hidroxifenilo o 2-hidroxi-5-metilfenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$ y R^2 representa CH_3 y para $R^{13} =$ fenilo también el correspondiente bisulfato,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, y R^2 representa CH_3 y el correspondiente bisulfato del compuesto,

o

R^4 hasta R^7 y R^1 representan H, R^{13} representa fenilo, R^{14} y R^{15} en conjunto forman $(CH_2)_5$, R^2 representa $COOR^{11}$ y R^{11} representa CH_3 como clorhidrato,

o

R^1 , R^4 , R^6 y R^7 representan H, R^2 representa $COOR^{11}$, R^{11} representa C_2H_5 , R^{14} y R^{15} representan sendos radicales CH_3 ,

R^{13} representa 2-clorofenilo y R^5 representa 3-[(2-clorofenil)-dimetilaminometil]-5-metilen-1H-indol-2-carboxilato de etilo o 3-[(2-clorofenil)-dimetilaminometil]-5-hidroxato-1H-indol-2-carboxilato de etilo.

2.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, caracterizadas porque R^1 representa H y R^2 a R^{21} tienen el significado según la reivindicación 1.

3.- Bases indólicas de Mannich según la reivindicación 1, caracterizadas porque R^1 representa C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-2} -alquilo, y R^2 a R^{21} tienen el significado según la reivindicación 1.

4.- Bases indólicas de Mannich según la reivindicación 1, caracterizadas porque R^1 representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^2 a R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

5.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque R^2 representa H, y R^3 hasta R^{21} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

6.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque R^2 representa C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-2} -alquilo, y R^2 hasta R^{21} tienen el significado según la reivindicación 1.

7.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque R^2 representa

fenilo no sustituido y R^3 hasta R^{21} tienen el significado según la reivindicación 1.

8.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque R^2 representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileo y R^3 hasta R^{21} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

9.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque R^2 representa Cl o F y R^3 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

10.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque R^2 representa NO_2 y R^3 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

11.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque R^2 representa OR^{10} y R^3 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

12.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque R^2 representa $CO(OR^{11})$ y R^3 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

13.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa H y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8

hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

14.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa Cl o F y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

15.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa C_{1-6} -alquilo, preferiblemente C_{1-2} -alquilo y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

16.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa NO_2 y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

17.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileno y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

18.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque al menos uno de los radicales R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa OR^{10} y los demás

R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

19.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa $CO(OR^{11})$ y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

20.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque al menos uno de R^4 , R^5 , R^6 o R^7 representa arilo, preferiblemente fenilo no sustituido, y los demás R^4 , R^5 , R^6 o R^7 y R^8 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

21.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizadas porque R^8 representa C_{1-6} -alquilo y R^9 hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

22.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizadas porque R^9 representa C_{1-6} -alquilo y R^{10} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

23.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizadas porque R^9 representa fenilo y R^{10} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

24.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de

las reivindicaciones 1 a 23, caracterizadas porque R^{10} representa H y R^{11} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

25.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizadas porque R^{10} representa C_{1-6} -alquilo y R^{11} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

26.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizadas porque R^{10} representa anillo ligado a través de C_{1-2} -alquileo y R^{11} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

27.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizadas porque R^{11} representa H y R^{12} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

28.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 263, caracterizadas porque R^{11} representa C_{1-6} -alquilo y R^{12} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

29.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizadas porque R^{12} representa C_{1-6} -alquilo y R^{13} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

30.- Bases indólicas de Mannich según una de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizadas porque R^{13} representa

fenilo no sustituido o fenilo al menos monosustituido con metilo, ter-butilo, metoxi, F, Cl, Br o CF_3 , preferiblemente 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-fluorofenilo, 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-fluorofenilo, 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 fenilo no sustituido y R^{14} hasta R^{21} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

31.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 30, caracterizadas porque al menos uno de R^{14} o R^{15} representa C_{1-6} -alquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado no sustituido o al menos monosustituido, preferiblemente CH_3 y el otro de R^{14} o R^{15} y R^{16} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la

reivindicación 1.

32.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 30, caracterizadas porque R^{14} o R^{15} en conjunto representan $(CH_2)_n$ con $n = 4$ ó 5 y R^{16} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

33.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 32, caracterizadas porque R^{16} representa C_{1-6} -alquilo y R^{17} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

34.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 33, caracterizadas porque R^{17} representa C_{1-6} -alquilo y R^{18} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

35.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 34, caracterizadas porque R^{18} representa C_{1-6} -alquilo y R^{19} hasta R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

36.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 35, caracterizadas porque R^{19} representa C_{1-6} -alquilo y R^{20} y R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

37.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 35, caracterizadas porque R^{19} representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^{20} y R^{21} tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

38.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 37, caracterizadas porque R^{20} representa C_{1-6} -alquilo y R^{21} tiene el significado según la reivindicación 1.

39.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 37, caracterizadas porque R^{20} representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos y R^{21} tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

40.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 39, caracterizadas porque R^{21} representa hidrógeno.

41.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 39, caracterizadas porque R^{21} representa C_{1-6} -alquilo.

42.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según una de las reivindicaciones 1 a 39, caracterizadas porque R^{21} representa arilo ligado a través de C_{1-2} -alquilenos.

43.- Bases indólicas de Mannich sustituidas según la reivindicación 1, caracterizadas porque están elegidas del grupo que comprende:

3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

[(5-fluoro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

[(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-fenilmetilmetil]-dimetilamina

[(5-metoxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

dimetil-[2(-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]amina

3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ol

dimetil-[(4-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

[(5-cloro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]dimetilamina

[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

acetato de 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-4-ilo

{[2-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-dimetilamina

ácido 5-benciloxi-3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-2-carboxílico

dimetil-[(2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

dimetil-[(2-metil-6-nitro-1H-indol-3-il)-fenilmetil]amina

[(6-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

{[2-(4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-dimetilamina

{[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il]-fenilmetil}-dimetilamina

[(7-etil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

ácido 3-(dimetilaminofenilmetil)-1H-indol-6-carboxílico

dimetil-[(1-metil-1H-indol-3-il)-fenilmetil]-amina

1-metil-3-(morfolino-4-il-fenilmetil)-1H-indol

3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1-metil-1H-indol

1-etil-2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol

3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-1-etil-2-fenil-1H-indol

1-etil-2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol
1-etil-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol
2-fenil-3-(pirrolidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol
2-fenil-3-(piperidin-1-il-o-tolilmetil)-1H-indol
3-[(2-clorofenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol
dimetil-[(2-fenil-1H-indol-3-il)-o-tolil-metil]-amina
2-fenil-3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol
3-[(2-metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol
4-metil-3-(piperidin-1-il-o-tolil-metil)-1H-indol
3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-4-metil-1H-indol
5-benciloxi-3-(fenil-piperidin-1-il-metil)-1H-indol
[(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-o-tolilmetil]-dimetilamina
7-etil-3-[(2-metoxifenil)-morfolin-4-il-metil]-1H-indol
3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-2-fenil-1H-indol
5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-piperidin-1-il-metil]-1H-indol
5-cloro-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-indol
5-benciloxi-3-[(2-metoxifenil)-pirrolidin-1-il-metil]-1H-indol
[(2-metoxifenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina
[[1-(4-metoxibencil)-1H-indol-3-il]-fenil-metil]-dimetilamina
3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol
1-metil-3-(fenilpiperidin-1-il-metil)-1H-indol
3-(fenilpirrolidin-1-il-metil)-1H-indol
[(1H-indol-3-il)-fenilmetil]-dimetilamina

5-benciloxi-3-(fenil-pirrolidin-1-il-metil)-1H-indol

[(5-bromo-2-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(5-bromo-2-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3-il)-
metil]-dimetilamina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

[(2-bromo-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]dimetil-amina

[(2-bromo-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

[(3-bromo-fenil)-(7-etil-1H-indol-3-il)-metil]dimetil-amina

[(3-bromo-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetilamina

[(4-ter-butil-fenil)-(2-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

[(4-ter-butil-fenil)-(1-etil-2-fenil-1H-indol-3il)-metil]-
dimetilamina

[(4-ter-butil-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-nitro-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

[(2-cloro-4-fluoro-fenil)-(4-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetilamina

[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(2-fenil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

{(2-cloro-6-fluoro-fenil)-[2-(4-cloro-fenil)-1H-indol-3-il]-
metil}-dimetil-amina

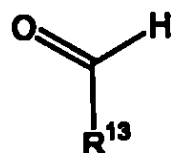
[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-
dimetil-amina

[(3-cloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-amina

[(2,3-dicloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina

[(2,4-dicloro-fenil)-(1-metil-1H-indol-3-il)-metil]-dimetil-
amina.

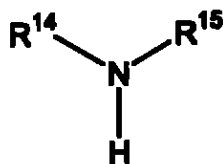
44.- Procedimiento de preparación de bases indólicas de Mannich sustituidas de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 43, caracterizadas porque se hacen reaccionar compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II



II

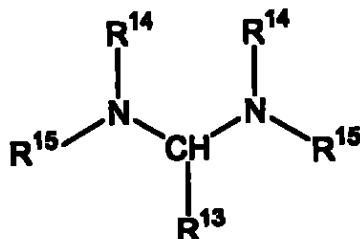
en la cual R^{13} tiene el significado según la fórmula general I, en solución, en presencia de una base, a una temperatura

preferiblemente de -10 hasta 110°C , con aminas secundarias de la fórmula general III



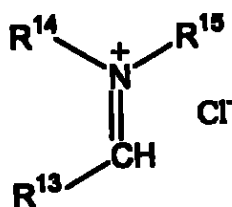
III

en la que R^{14} y R^{15} tienen significados según la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



IV

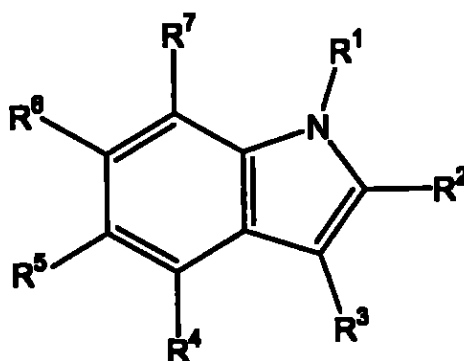
y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con un cloruro de ácido, en un solvente absoluto, para dar sales de iminio de la fórmula general V



V

y estas sales de iminio de la fórmula general V se hacen

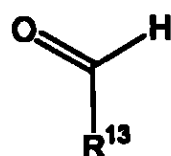
reaccionar sin ulterior purificación en solución preferiblemente en acetonitrilo y/o tolueno con indol y/o compuestos de indol sustituidos de la fórmula general VI



VI

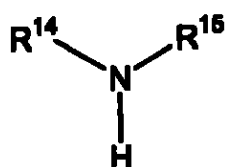
en la cual R^3 representa H y R^1 , R^2 , R^4 hasta R^{12} y R^{16} hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y las bases indólicas de Mannich de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 43 se purifican por lavado y/o extracción, preferiblemente por lavado con acetona y se aíslan por métodos convencionales.

45.- Procedimiento de preparación de bases indólicas de Mannich sustituidas de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 43, en donde R^1 es distinto de hidrógeno y R^2 a R^{21} tienen los significados según la fórmula general I, caracterizado porque se hacen reaccionar los compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II



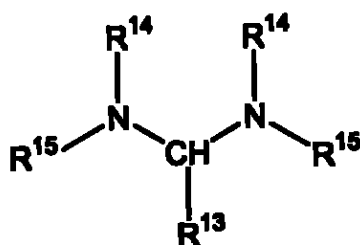
II

en que R^{13} tiene el significado indicado para la fórmula general I, en solución, en presencia de una base, a una temperatura preferiblemente de -10 hasta 110°C , con aminas secundarias de la fórmula general III



III

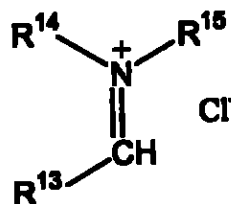
en la que R^{14} y R^{15} tienen significados según la fórmula general I, para dar compuestos de amina de la fórmula general IV



IV

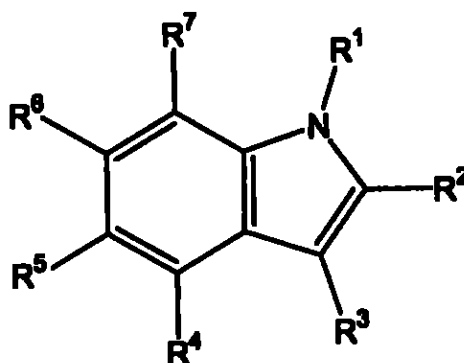
y estos compuestos de amina de la fórmula general IV sin ulterior purificación se hacen reaccionar con un cloruro de ácido, en un solvente absoluto, para dar sales de iminio de

la fórmula general V



V

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



VI

en la cual R^1 y R^3 representan H y R^2 , R^4 hasta R^{12} y R^{16} hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, y los compuestos resultantes de la fórmula general VI en donde R^1 representa H y R^2 hasta R^{21} tienen los significados indicados para la fórmula general I, en solución se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general XR^{22} , en que R^{22} representa C_{1-10} -alquilo o un radical arilo o heteroarilo

ligado a través de C₁₋₆-alquileo, y X = Cl, Br o I, , a una temperatura preferiblemente de 10 a 150°C, en presencia de una base, y los compuestos resultantes de la fórmula general I en que R¹ representa C₁₋₁₀-alquilo o arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquileo y R² hasta R²¹ tienen los significados indicados para la fórmula general I, se purifican por filtración y se aísla por los métodos convencionales.

46.- Procedimiento según la reivindicación 45, caracterizado porque la reacción con los compuestos de la fórmula general XR²² se lleva a cabo en sulfóxido de dimetilo.

47.- Procedimiento según la reivindicación 45 ó 46, caracterizado porque X representa Cl.

48.- Procedimiento una de las reivindicaciones 45 a 47, caracterizado porque R²² representa C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquileo.

49.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 45 a 48, caracterizado porque la reacción con los compuestos de la fórmula general XR²² se realiza en presencia de hidróxido de potasio como base.

50.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 45 a 49, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I se purifican por filtración a través de una resina secuestradora preferiblemente por filtración a través de

99

tres(2-aminoetil)-amina ligada a polímero y/o 3-(3-mercaptofenil)propanamidometil-poliestireno.

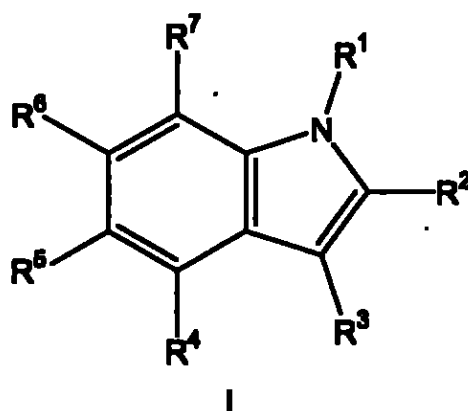
51.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 44 a 50, caracterizado porque los compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II se hacen reaccionar en solventes orgánicos, preferiblemente tolueno, con aminas secundarias de la fórmula general III.

52.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 44 a 51, caracterizado porque los compuestos aldehídicos aromáticos de la fórmula general II se hacen reaccionar en presencia de carbonato de potasio y/o anhídrido bórico como base.

53.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 44 a 52, 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.

54.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 44 a 53, 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.

55.- Medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una base indólica de Mannich de la fórmula general I



en la cual

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

R^2 representa H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{19} , 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 H, Cl, F, NO_2 , OR^{10} , $CO(OR^{11})$, C_{1-6} -alquilo o un radical arilo ligado a través de C_{1-2} -alquileo y con particular preferencia H, C_{1-2} -alquilo o fenilo no sustituido,

R^3 representa $CH(R^{13})N(R^{14})(R^{15})$,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 pueden ser iguales o distintos entre sí y representan H, F, Cl, Br, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^8 , SR^9 , OR^{10} , SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $CO(OR^{11})$, $CH_2CO(OR^{12})$, COR^{19} , C_{1-10} -alquilo,

arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente H, Cl, F, NO₂, OR¹⁰, CO(OR¹¹), arilo, C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos y con particular preferencia H, NO₂, C₁₋₂-alquilo o fenilo no sustituido,

R⁸ representa H, COR¹⁶, C₁₋₁₀-alquilo o arilo y preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R⁹ representa H, C₁₋₁₀-alquilo o arilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o fenilo,

R¹⁰ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente H, C₁₋₆-alquilo o arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

R¹¹ representa H, C₁₋₁₀ alquilo o arilo, preferiblemente H o C₁₋₆-alquilo,

R¹² representa H, C₁₋₁₀ alquilo o arilo, preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R¹³ representa un radical fenilo no sustituido o al menos monosustituido con C₁₋₄-alquilo, C₁₋₃-alcoxi, halógeno, CF₃, CN, O-fenilo u OH, preferiblemente fenilo no sustituido o al menos monosustituido con metilo, butilo terciario, metoxi, F, Cl, Br, o CF₃, y con particular preferencia fenilo no sustituido o 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-ter-butil-fenilo, 3-ter-butil-fenilo, 4-ter-butil-fenilo, 2-

fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3-bromo-2-fluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 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 fenilo no sustituido,

R^{14} y R^{15} pueden ser iguales o distintos entre sí y representan C_{1-6} -alquilo ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, no sustituido o al menos monosustituido, o fenilo, bencilo o fenetilo no sustituido o al menos monosustituido, preferiblemente C_{1-6} -alquilo saturado no sustituido o al menos monosustituido y con particular preferencia CH_3 ,

o R^{14} y R^{15} en conjunto forman el radical $(CH_2)_n$ siendo n un número entero de 3 a 6 o $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, preferiblemente $(CH_2)_n$ con $n = 4 \text{ ó } 5$,

R^{16} representa C_{1-10} -alquilo, arilo o heteroarilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo,

R^{17} representa C_{1-10} -alquilo, preferiblemente C_{1-6} -alquilo,

R¹⁸ representa C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo o naftilo preferiblemente C₁₋₆-alquilo,

R¹⁹ representa H, NHHN₂, NHR²⁰, C₁₋₁₀-alquilo, arilo, heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquilenos, preferiblemente C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

R²⁰ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o heteroarilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos preferiblemente C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos,

R²¹ representa H, COR¹⁷, C₁₋₁₀-alquilo, arilo o un radical arilo o heteroarilo ligado a través de C₁₋₆-alquilenos preferiblemente H, C₁₋₆-alquilo o un radical arilo ligado a través de C₁₋₂-alquilenos

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

56.- Medicamento según la reivindicación 55, caracterizado porque comprende como sustancia activa una mezcla de enantiómeros de al menos una base indólica de Mannich sustituida de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 43, conteniendo la mezcla los enantiómeros en proporciones no equimolares.

57.- Medicamento según la reivindicación 56, caracterizado porque la proporción relativa de uno de los

enantiómeros de la mezcla es de 5 a 45 mol-%, preferiblemente 10 a 40 mol-% con relación a la mezcla de enantiómeros.

58.- Medicamento según una de las reivindicaciones 55 a 57 para el tratamiento 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 migraña y/o narcolepsia y/o sobrepeso y/o asma y/o glaucoma y/o síndrome hiperkinético.

59.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para combatir dolores.

60.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias.

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

62.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de abuso de drogas y/o alcohol.

63.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un

medicamento para el tratamiento de diarrea.

64.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de gastritis.

65.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de úlceras.

66.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

67.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria.

68.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.

69.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estado de shock.

70.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de migraña.

71.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un

medicamento para el tratamiento de narcolepsia.

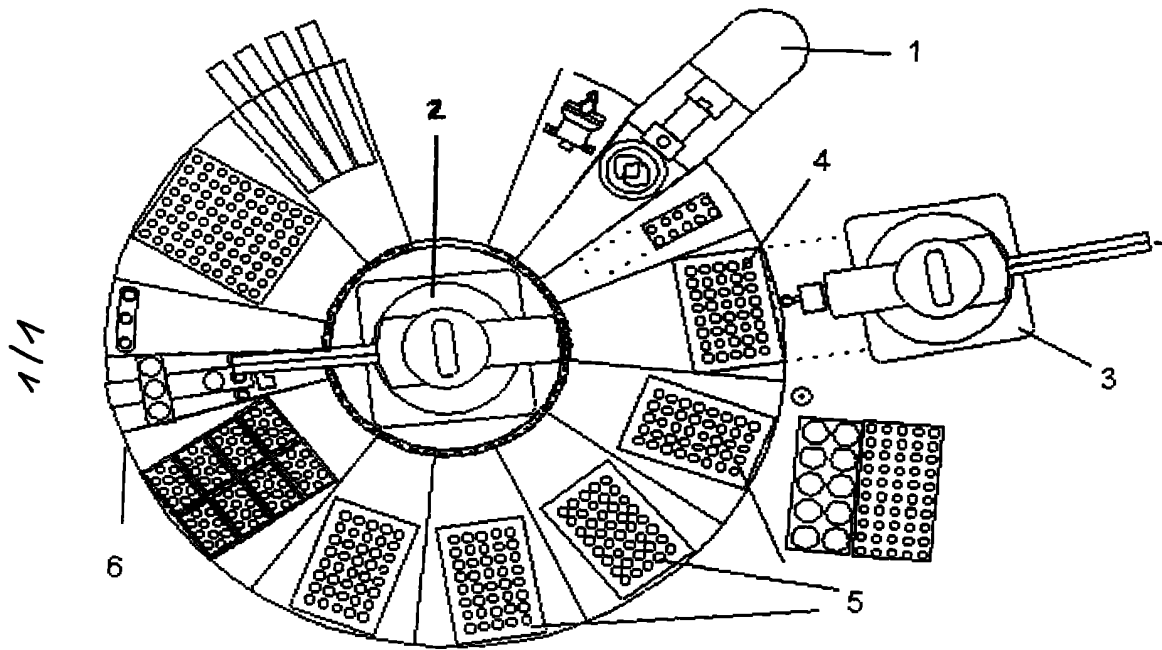
72.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de sobrepeso.

73.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma.

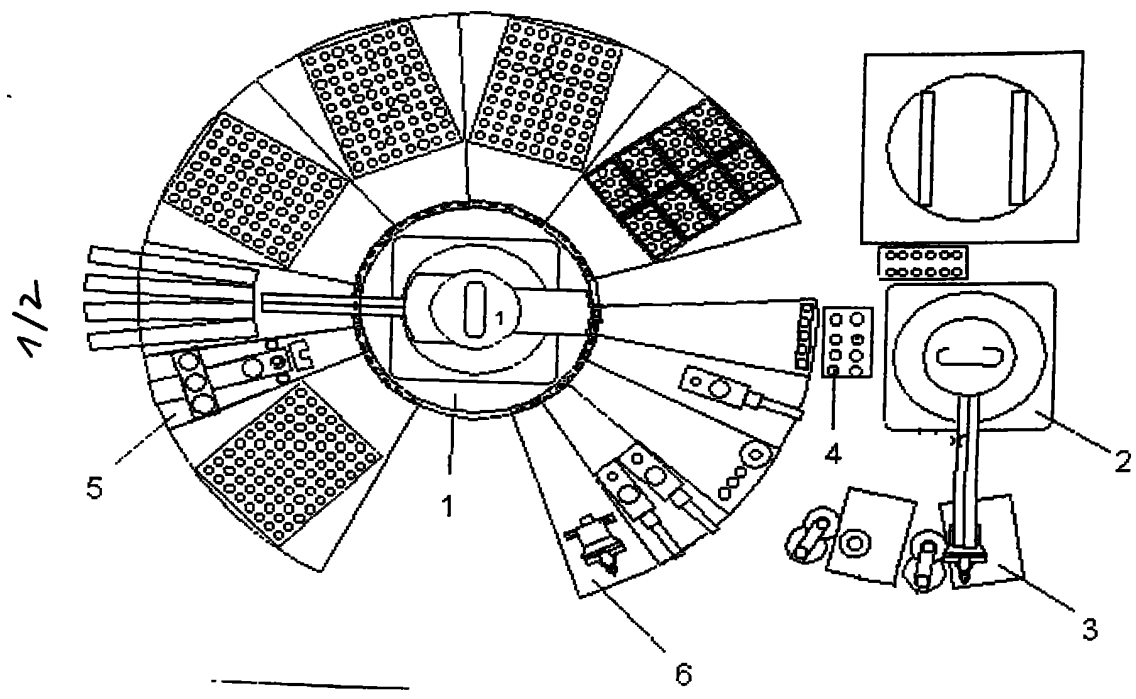
74.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma.

75.- Uso de al menos un compuesto de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 43 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síndrome hiperkinético.

Figur 1



Figur 2



Folio 109
 4110
 Tru Publications
 31 October 2002
 202050.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

fer
Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Expediente 00-97385

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

_____ al
doctor JOSE LLORED A CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLORED A y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA
RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado _____.

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