



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 319 555**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/4453** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05747410 .8**

96 Fecha de presentación : **17.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1753757**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.02.2007**

54 Título: **2,5-diaminometil-1H-pirroles sustituidos.**

30 Prioridad: **17.05.2004 DE 10 2004 024 773**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.05.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.05.2009**

73 Titular/es: **Grünenthal GmbH**  
**Zieglerstrasse 6**  
**52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es: **Merla, Beatrix;**  
**Sundermann, Corinna;**  
**Jagusch, Utz-Peter;**  
**Englberger, Werner y**  
**Hennies, Hagen-Heinrich**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 319 555 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos.

5 La presente invención se refiere a 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos, a procedimientos para su preparación, a medicamentos que contienen estos compuestos y a la utilización de estos compuestos para la producción de medicamentos.

10 El dolor forma parte de los síntomas básicos en la clínica. Existe una necesidad mundial de terapias para el dolor eficaces. La necesidad de acción urgente para lograr un tratamiento adaptado al paciente y selectivo de estados de dolor crónicos y no crónicos, debiendo entenderse con ello un tratamiento del dolor eficaz y satisfactorio para el paciente, se pone de manifiesto en la gran cantidad de trabajos científicos que han aparecido últimamente en el campo de la analgesia aplicada o de la investigación fundamental sobre la nocicepción.

15 Los opiáceos clásicos, por ejemplo la morfina, son eficaces para la terapia del dolor fuerte a muy fuerte. Sin embargo, presentan efectos secundarios no deseados, por ejemplo depresión respiratoria, vómitos, sedación o estreñimiento. En todo el mundo se sigue investigando en busca de otros productos analgésicos.

20 Scott y col. (J. Med. Chem. 1995, 38, 4198-4210; J. Med. Chem. 1992, 35, 552-558) y el documento EP-A-0 312 345 ambos dan a conocer compuestos pirrol sustituidos de efecto antipsicótico.

25 Heaney y col. (Tetrahedron, 1997, 53(8), 2941-2958) dan a conocer los compuestos 1,1'-(2-metilciclopenta-3,5-dien-1,3-diil)bis(metilen)dipirrolidina, 1,1'-(2-metilciclopenta-3,5-dien-1,3-diil)bis(metilen)dipiperidina, 4,4'-(2-metilciclopenta-3,5-dien-1,3-diil)bis(metilen)dimorfolina y *N,N*-dimetil-(5-metil-4-(piperidin-1-ilmetil)ciclopenta-1,3-dienil)metanoamina.

Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consistía en poner a disposición nuevos principios activos que fueran adecuados principalmente como principios activos farmacéuticos para medicamentos, preferentemente en medicamentos para el tratamiento del dolor.

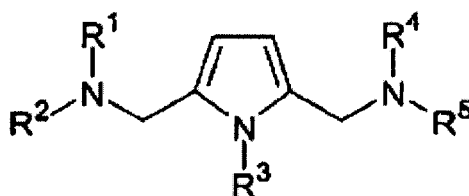
30 Este objetivo se resolvió mediante los 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos según la invención de fórmula general I.

35 Sorprendentemente se ha comprobado que los 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de la fórmula general I siguiente presentan una alta afinidad por los receptores opiáceos, en particular por los receptores opiáceos  $\mu$  y, en consecuencia, son adecuados para la regulación de dichos receptores.

40 Además, los 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos según la invención de fórmula general I son adecuados para la regulación, preferentemente para la inhibición, de la absorción de noradrenalina (NA) y también para la regulación, preferentemente para la inhibición, de la absorción de 5-hidroxitriptamina (5-HT).

45 Por consiguiente, los compuestos 2,5-diaminometil-1*H*-pirrol sustituidos según la invención de fórmula general I se pueden utilizar principalmente como principios activos farmacológicos en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionados con los receptores o procesos arriba mencionados.

Un objeto de la presente invención consiste en 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de la fórmula general I siguiente



I,

donde

65  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático saturado o insaturado que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo( $C_{1-5}$ ),  $-C(=O)-O$ -alquilo( $C_{1-5}$ ),  $-O$ -alquilo( $C_{1-5}$ ), Cl, F, Br, I,  $-C(=O)-$

## ES 2 319 555 T3

alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, 5 tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez, de forma simple o múltiple, con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

10 R<sup>3</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido;

15 R<sup>4</sup> representa un grupo hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, saturado o insaturado; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un grupo arilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

20 R<sup>5</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, saturado o insaturado; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado; o un grupo arilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado;

25 o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático saturado o insaturado que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo 30 y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, 35 tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

40 pudiendo estar sustituidos los grupos alifáticos arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alcoxi(C<sub>1-6</sub>) y fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, cuyos sustituyentes se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

45 pudiendo estar sustituidos los grupos arilo arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, 50 tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

55 pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalifáticos arriba mencionados en las posiciones de los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, 60 tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

65 si es el caso opcionalmente en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoi-

## ES 2 319 555 T3

sómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes;

quedando excluidos los compuestos de fórmula general I en los que

los grupos  $R^1$  y  $R^2$  y los grupos  $R^4$  y  $R^5$ , en cada caso junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman el mismo grupo seleccionado de entre pirrolidinilo, morfolinilo y piperidinilo, y el grupo  $R^3$  representa en cada caso un grupo metilo, es decir, los compuestos 2,5-bis(N-piperidinilmetil)-1-metilpirrol, 2,5-bis(N-morfolinilmetil)-1-metilpirrol y 2,5-bis(N-pirrolidinilmetil)-1-metilpirrol;

y también los compuestos de fórmula general I en los que

los grupos  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo piperidinilo, y los grupos  $R^3$  a  $R^5$  representan en cada caso un grupo metilo.

Preferentemente también se pueden excluir los compuestos de fórmula general I en los que

los grupos  $R^1$  y  $R^2$  y los grupos  $R^4$  y  $R^5$ , en cada caso junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman el mismo grupo seleccionado de entre pirrolidinilo, morfolinilo y piperidinilo, y el grupo  $R^3$  representa en cada caso un grupo metilo; es decir, los compuestos 2,5-bis(N-piperidinilmetil)-1-metilpirrol, 2,5-bis(N-morfolinilmetil)-1-metilpirrol y 2,5-bis(N-pirrolidinilmetil)-1-metilpirrol;

y también los compuestos de fórmula general I en los que

los grupos  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo piperidinilo y los grupos  $R^3$  a  $R^5$  representan en cada caso un grupo metilo;

y eventualmente sus sales correspondientes en cada caso.

Son preferentes los 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de fórmula general I según la invención en los que los grupos  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, saturado o insaturado, que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo( $C_{1-5}$ ), -C(=O)-O-alquilo( $C_{1-5}$ ), -O-alquilo( $C_{1-5}$ ), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo( $C_{1-5}$ ), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo( $C_{1-5}$ ), -N(alquilo( $C_{1-5}$ ))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple;

preferentemente, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo seleccionado de entre el grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo( $C_{1-5}$ ), -C(=O)-O-alquilo( $C_{1-5}$ ), -O-alquilo( $C_{1-5}$ ), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo( $C_{1-5}$ ), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo( $C_{1-5}$ ), -N(alquilo( $C_{1-5}$ ))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple;

de forma especialmente preferente, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo imidazolidinilo, aziridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo( $C_{1-5}$ ), -C(=O)-O-alquilo( $C_{1-5}$ ), -O-alquilo( $C_{1-5}$ ), Cl, F, Br, I, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple;

pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo( $C_{1-5}$ ), -N(alquilo( $C_{1-5}$ ))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo( $C_{1-5}$ ) y alcoxi( $C_{1-5}$ );

y los grupos  $R^3$  a  $R^5$  tienen en cada caso el significado arriba indicado;

si es el caso opcionalmente en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

## ES 2 319 555 T3

También son preferentes los 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de fórmula general I según la invención en los que el grupo R<sup>3</sup> representa un grupo alifático(C<sub>1-10</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alcoxi(C<sub>1-6</sub>) y fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple cuyos sustituyentes se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

preferentemente un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) lineal o ramificado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alcoxi(C<sub>1-6</sub>) y fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, cuyos sustituyentes se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

de forma especialmente preferente, un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, y los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen en cada caso el significado arriba indicado;

si es el caso opcionalmente en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

También son preferentes los 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de fórmula general I según la invención en los que el grupo R<sup>4</sup> representa un grupo hidrógeno, un radical alifático(C<sub>1-10</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alcoxi(C<sub>1-6</sub>) y fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, cuyos sustituyentes se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-6</sub>); un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado; o un grupo arilo de 5 a 14 miembros sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado;

preferentemente un grupo hidrógeno, un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) lineal o ramificado; un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, que puede estar unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado; o un grupo fenilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado;

de forma especialmente preferente un grupo hidrógeno, un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, o un grupo bencilo; pudiendo estar sustituidos los grupos arilo arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalifáticos arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>); y los grupos R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, y también R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, juntos tienen en cada caso el significado arriba mencionado; en cada caso opcionalmente en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

## ES 2 319 555 T3

También son preferentes los 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de fórmula general I según la invención en los que el grupo R<sup>3</sup> representa un grupo alifático(C<sub>1-10</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alcoxi(C<sub>1-5</sub>) y fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, cuyos sustituyentes se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>); un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado; o un grupo arilo de 5 a 14 miembros sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado;

preferentemente un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) lineal o ramificado; un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, que puede estar unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado; o un grupo fenilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado;

de forma especialmente preferente un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *tert*-butilo, o un grupo bencilo;

pudiendo estar sustituidos los grupos arilo arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalifáticos arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

y los grupos R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup>, y también R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos, tienen en cada caso el significado arriba mencionado; en cada caso opcionalmente en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

También son preferentes los 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de fórmula general I según la invención en los que los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, que eventualmente presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple;

preferentemente, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo seleccionado de entre el grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple;

de forma especialmente preferente, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo imidazolidinilo, aziridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes

## ES 2 319 555 T3

seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>)), furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

y los grupos R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup>, y también R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> por separado entre sí, tienen en cada caso el significado arriba indicado; en cada caso opcionalmente en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

Cuando uno o más de los grupos R<sup>3</sup> a R<sup>5</sup> representan un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, es decir, un grupo alquilo, alqueno o alquino lineal o ramificado, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, los sustituyentes correspondientes se puede seleccionar, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, -CN, CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, aloxi(C<sub>1-6</sub>) y fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; de forma especialmente preferente de entre el grupo consistente en F, Cl, Br e hidroxilo. De acuerdo con la invención, los grupos alifáticos sólo pueden presentar sustituyentes unidos a través de un enlace simple, es decir, no están incluidos los sustituyentes polivalentes, como por ejemplo un grupo oxo (=O).

Cuando el sustituyente de fenilo arriba mencionado está sustituido a su vez de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, los sustituyentes correspondientes se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>).

Como grupos alquilo, alqueno o alquino adecuados que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, se pueden mencionar los siguientes ejemplos: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, -C(H)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C(H)(n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(H)(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>, vinilo, etinilo, propenilo, alilo, propinilo, butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo y hexinilo.

El grupo cicloalifático monocíclico formado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo, es saturado o insaturado, pero no es aromático. Puede estar sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, igual o diferente, pudiendo seleccionarse los sustituyentes correspondientes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple.

El propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente puede no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple, en caso dado 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, pudiendo seleccionarse los sustituyentes correspondientes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>).

El grupo cicloalifático monocíclico formado por R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo, es saturado o insaturado, pero no es aromático. Puede estar sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, igual o diferente, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>)), furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple.

El propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente puede no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple, en caso dado 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, pudiendo seleccionarse los sustituyentes correspondientes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>).

Cuando los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> y/o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático con como mínimo otro heteroátomo, los heteroátomos se pueden seleccionar preferentemente, siempre que no se indique de otro modo, de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre. Preferiblemente, los grupos cíclicos pueden presentar 1 ó 2 heteroátomos adicionales como miembros de anillo.

## ES 2 319 555 T3

5 Cuando los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> y/o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, éste se puede seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en imidazolidinilo, aziridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

10 Cuando uno o los dos grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> arriba mencionados representa (representan) un grupo cicloalifático saturado o insaturado que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo, por ejemplo 1 ó 2 heteroátomos, o presenta (presentan) un grupo sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, igual o diferente, los sustituyentes correspondientes se pueden seleccionar, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))), furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple.

15 El propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente puede no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple, en caso dado 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, pudiendo seleccionarse los sustituyentes correspondientes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>). Siempre que no se indique de otro modo, los heteroátomos se pueden seleccionar preferentemente de entre el grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre.

20 Como grupos cicloalifáticos adecuados que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, se pueden mencionar los siguientes ejemplos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo o ciclooctenilo.

25 Como grupos cicloalifáticos adecuados que presentan uno o más heteroátomos como miembro de anillo y que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, se pueden mencionar los siguientes ejemplos: imidazolidinilo, aziridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo (tetrahidrofurilo), morfolinilo y tiomorfolinilo.

30 Cuando uno o los grupos radicales R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> arriba mencionados representa (representan) un grupo arilo sustituido de forma simple o múltiple, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, o presenta (presentan) un grupo de este tipo, los sustituyentes correspondientes se pueden seleccionar, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))), furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple. El propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente puede no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple, en caso dado 1, 2, 3, 4 ó 5 veces, pudiendo seleccionarse los sustituyentes correspondientes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>).

35 Como grupos arilo adecuados que pueden estar sustituidos de forma simple o múltiple se pueden mencionar los siguientes ejemplos: fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

40 Los grupos alcoxi(C<sub>1-5</sub>) y alquilo(C<sub>1-5</sub>) arriba mencionados pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo (C<sub>1-5</sub>) incluyen los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo y neopentilo; los grupos alcoxi(C<sub>1-5</sub>) incluyen los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi y neopentoxi.

45 De forma totalmente preferente, los 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos según la invención se seleccionan de entre el grupo consistente en

55 dietil (1-metil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetil) amina,  
1-(1-metil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetil)-4-metilpiperidina,  
60 4-[1-metil-5-(4-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1*H*-pirrol-2-ilmetil]morfolina,  
1-(1-metil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina,  
1-[5-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-ilmetil]azepan,  
65 bencil 5-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-ilmetil] metilamina,  
4-[5-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-ilmetil]morfolina,

## ES 2 319 555 T3

(5-azepan-1-ilmetil-1-metil-1*H*-pirrol-2-ilmetil)bencilmetilamina,

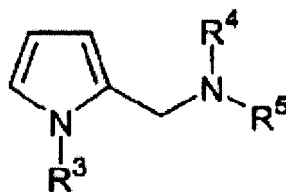
bencilmetil [1-metil-5-(2-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1*H*-pirrol-2-ilmetil] amina y

5 bencilmetil [1-metil-5-(4-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1*H*-pirrol-2-ilmetil] amina,

en cada caso opcionalmente en forma de sus estereoisómeros puros, en de particular enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

Otro objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para producir los 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de fórmula general I según la invención, según el cual:

15 un aminometil-1*H*-pirrol sustituido de fórmula general II



25

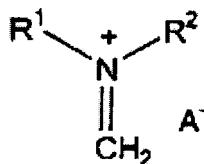
II,

donde los grupos  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen en cada caso el significado indicado más arriba,

30

se somete a reacción mediante métodos usuales conocidos por los especialistas, preferentemente en un medio de reacción adecuado, por ejemplo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , dimetilformamida (DMF) o mezclas de como mínimo dos de estos componentes, a temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C), con una sal de iminio de fórmula general III

35



40

III,

45

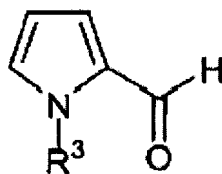
donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado indicado más arriba y  $A^-$  representa un anión adecuado, preferentemente  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AlCl}_4^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$  o  $\text{CF}_3\text{-SO}_3^-$  (anión triflato),

50

para obtener un 2,5-dimetilamino-1*H*-pirrol sustituido de fórmula general I según la invención, y en caso dado éste se purifica mediante métodos usuales conocidos por los especialistas, preferentemente por extracción, y dado el caso se aísla.

Los compuestos de fórmula general II se pueden preparar mediante métodos usuales conocidos por los especialistas, por ejemplo a partir de los reactivos de fórmula general IV, que se pueden adquirir en el mercado,

55



60

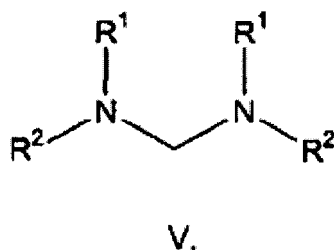
IV,

65

tal como se describe por ejemplo en A. F. Abdel-Magid y col., Journal of Organic Chemistry 1996, 61, páginas 3849-3862. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

## ES 2 319 555 T3

Las sales de iminio de fórmula general III también se pueden obtener mediante métodos usuales conocidos por los especialistas, por ejemplo a partir de los aminaes correspondientes con la siguiente fórmula general V



15 donde los grupos  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado arriba indicado, tal como se describe por ejemplo en H. Heaney, Tetrahedron 1997, 53, páginas 2941-2958 y H. Heaney, Tetrahedron Lett. 1988, 29, páginas 2377-2380. Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y sirven como parte de esta exposición.

20 También la preparación de los aminaes de fórmula general V puede tener lugar de acuerdo con métodos dados a conocer en la literatura, por ejemplo en H. Heaney, Tetrahedron 1997, 53, páginas 2941-2958 y H. Heaney, Tetrahedron Lett. 1988, 29, páginas 2377-2380. Las descripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y sirven como parte de esta exposición.

25 Los 2,5-diaminometil-1H-pirroles sustituidos de fórmula general I según la invención y los estereoisómeros correspondientes se pueden aislar tanto en forma de sus bases libres o sus ácidos libres como en forma de las sales correspondientes, en particular de sales fisiológicamente compatibles.

30 Las bases libres de los respectivos 2,5-diaminometil-1H-pirroles sustituidos de fórmula general I según la invención y los estereoisómeros correspondientes se pueden transformar en las sales correspondientes, preferentemente en sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo mediante reacción con un ácido inorgánico u orgánico, preferentemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico o ácido aspártico.

35 Las bases libres de los respectivos 2,5-diaminometil-1H-pirroles sustituidos de fórmula general I según la invención y los estereoisómeros correspondientes se pueden transformar en las sales clorhidrato correspondientes preferentemente sometiendo a reacción los compuestos de fórmula general I, o los estereoisómeros correspondientes en forma de bases libres, disueltos en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo 2-butanona (metil etil cetona), con cloruro de trimetilsililo (TMSCI).

40 Las bases libres de los respectivos 2,5-diaminometil-1H-pirroles sustituidos de fórmula general I y los estereoisómeros correspondientes también se pueden someter a reacción con el ácido libre o con una sal de un derivado azúcar, por ejemplo sacarina, ciclamato o acesulfame, para obtener las sales fisiológicamente compatibles correspondientes.

45 Correspondientemente, los ácidos libres de los 2,5-diaminometil-1H-pirroles sustituidos de fórmula general I y los estereoisómeros correspondientes se pueden transformar en las sales fisiológicamente compatibles correspondientes sometiéndolos a reacción con una base adecuada.

50 En caso dado, los 2,5-diaminometil-1H-pirroles sustituidos de fórmula general I según la invención y los estereoisómeros correspondientes, al igual que los ácidos correspondientes, las bases correspondientes o las sales de estos compuestos, también se pueden obtener en forma de sus solvatos, preferentemente de sus hidratos, mediante métodos usuales conocidos por los especialistas.

55 Cuando, después de su preparación, los 2,5-diaminometil-1H-pirroles sustituidos de fórmula general I según la invención se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, preferentemente en forma de racematos u otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diastereoisómeros, éstos se pueden separar y en caso dado aislar mediante métodos usuales conocidos por los especialistas. Como ejemplos se mencionan los procedimientos de separación cromatográficos, en particular procedimientos de cromatografía líquida bajo presión normal o bajo presión elevada, preferentemente procedimientos MPLC y HPLC, y también procedimientos de cristalización fraccionada. En particular se pueden separar entre sí enantiómeros individuales de las sales diastereoisoméricas formadas por ejemplo mediante HPLC en fase estacionaria quiral o mediante cristalización con ácidos quirales, por ejemplo con ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico.

65 Los 2,5-diaminometil-1H-pirroles sustituidos de fórmula general I según la invención, incluyendo los compuestos anteriormente excluidos y los estereoisómeros correspondientes, y también en cada caso los ácidos, bases, sales y solvatos correspondientes, son toxicológicamente inocuos y, en consecuencia, son adecuados como principios activos farmacéuticos para medicamentos.

## ES 2 319 555 T3

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención consiste en medicamentos que contienen como mínimo un 2,5-diaminometil-1*H*-pirrol sustituido de fórmula general I según la invención, incluyendo los compuestos anteriormente excluidos, en caso dado en forma de su racemato, de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, en particular una sal fisiológicamente compatible, de forma especialmente la sal de clorhidrato, o de un solvato correspondiente, en particular el hidrato, y en caso dado una o más sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles.

Estos medicamentos según la invención son especialmente adecuados para la regulación de los receptores opiáceos, preferentemente para la regulación de los receptores opiáceos  $\mu$ , para la regulación de la absorción de noradrenalina (NA), preferentemente para la inhibición de la absorción de noradrenalina (NA), y para la regulación de la absorción de 5-hidroxitriptamina (5-HT), preferentemente para la inhibición de 5-hidroxitriptamina (5-HT).

Los medicamentos según la invención también son adecuados preferentemente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, como mínimo parcialmente, receptores opiáceos, en particular receptores opiáceos  $\mu$ , y/o receptores de noradrenalina (NA) y/o receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT).

Los medicamentos según la invención también son adecuados preferentemente para el tratamiento del dolor, preferentemente seleccionado de entre el grupo consistente en dolor crónico y/o dolor agudo y/o dolor neuropático, para la profilaxis y/o el tratamiento de síndromes de abstinencia, trastornos de la memoria, enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedades cardiovasculares, afecciones relacionadas con la retención de agua, motilidad intestinal (diarrea), incontinencia urinaria, anorexia, tinnitus, prurito, depresiones, disfunciones sexuales, preferentemente disfunción eréctil, o enfermedades de las vías respiratorias, trastornos de la conducta alimentaria, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en obesidad, bulimia, anorexia, caquexia y diabetes de tipo II (diabetes no insulino dependiente), o como ansiolíticos, como diuréticos, para la inhibición del reflejo de micción, para reducir el potencial de adicción de opiáceos, preferentemente de la morfina, para la modulación de la actividad motora, para influir en el sistema cardiovascular, preferentemente para la vasodilatación de las arterias, o para la regulación del balance electrolítico.

De forma especialmente preferente, los medicamentos según la invención son adecuados para el tratamiento del dolor, preferentemente seleccionado de entre el grupo consistente en dolor crónico y/o dolor agudo y/o dolor neuropático. Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de uno o más 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de fórmula general I, incluyendo los compuestos anteriormente excluidos, en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, en particular las sales fisiológicamente compatibles, de forma especialmente preferente los clorhidratos, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes, en particular los hidratos, para producir un medicamento para la regulación de los receptores opiáceos, preferentemente para la regulación de los receptores opiáceos  $\mu$ , para la regulación de la absorción de noradrenalina (NA), preferentemente para la inhibición de la absorción de noradrenalina (NA), o para la regulación de la absorción de hidroxitriptamina (5-HT), preferentemente para la inhibición de la absorción de 5-hidroxitriptamina (5-HT).

Otro objeto de la presente invención consiste en la utilización de uno o más 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de fórmula general I, incluyendo los compuestos anteriormente excluidos, en caso dado en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de sales correspondientes, en particular las sales fisiológicamente compatibles, de forma especialmente preferente los clorhidratos, o en cada caso en forma de solvatos correspondientes, en particular los hidratos, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente seleccionado de entre el grupo consistente en dolor crónico, dolor y dolor neuropático, para la profilaxis y/o el tratamiento de síndromes de abstinencia, trastornos de la memoria, enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y/o la esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedades cardiovasculares, afecciones relacionadas con la retención de agua, motilidad intestinal (diarrea), incontinencia urinaria, anorexia, tinnitus, prurito, depresiones, disfunciones sexuales, preferentemente disfunción eréctil, o enfermedades de las vías respiratorias, trastornos de la conducta alimentaria, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en obesidad, bulimia, anorexia, caquexia y diabetes de tipo II (diabetes no insulino dependiente), o como ansiolíticos, como diuréticos, para la inhibición del reflejo de micción, para reducir el potencial de adicción de opiáceos, preferentemente a la morfina, para la modulación de la actividad motora, para influir en el sistema cardiovascular, preferentemente para la vasodilatación de las arterias, o para la regulación del balance electrolítico.

Los medicamentos según la invención se pueden presentar y administrar en forma de medicamentos líquidos, semi-sólidos o sólidos, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, pulverizaciones, suspensiones, pastillas, parches, cápsulas, apósitos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en forma multiparticulada, por ejemplo en forma de pellas o granulados, en caso dado comprimidos en pastillas, rellenos en cápsulas o suspendidos en un líquido.

## ES 2 319 555 T3

Además de uno o más 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de fórmula general I, incluyendo los compuestos anteriormente excluidos, en caso dado en forma de sus racematos, en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, en particular una sal fisiológicamente compatible, o en forma de un solvato correspondiente, en particular el hidrato, los medicamentos según la invención contienen normalmente otras sustancias auxiliares farmacéuticas fisiológicamente compatibles, que preferentemente se pueden seleccionar de entre el grupo consistente en materiales soporte, sustancias de carga, disolventes, diluyentes, agentes tensioactivos, colorantes, conservantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, aromas y aglutinantes.

La selección de las sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles y de la cantidad a utilizar de las mismas depende de si el medicamento se ha de administrar por vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo sobre infecciones en la piel, las mucosas y los ojos.

Para la administración oral resultan adecuados preferentemente los preparados en forma de pastillas, grageas, cápsulas, granulados, pellas, gotas, zumos y jarabes; para la administración parenteral, tópica y por inhalación, las soluciones, suspensiones, preparados secos fácilmente reconstituibles y también aerosoles.

Los 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de fórmula general I, incluyendo los compuestos anteriormente excluidos, en caso dado en forma de sus racematos, en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, en particular una sal fisiológicamente compatible, o en forma de un solvato correspondiente, en particular el hidrato, en un depósito en forma disuelta o en un apósito, en caso dado añadiendo agentes promotores de la penetración en la piel, son preparados adecuados para la administración percutánea.

Las formas de preparación administrables por vía oral o percutánea también pueden liberar de forma retardada los 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de fórmula general I correspondientes, incluyendo los compuestos anteriormente excluidos, en caso dado en forma de sus racematos, en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, en particular una sal fisiológicamente compatible, o en forma de un solvato correspondiente, en particular el hidrato.

La producción de los medicamentos según la invención se lleva a cabo con ayuda de medios, dispositivos, métodos y procedimientos usuales conocidos por los especialistas, tal como se describen por ejemplo en A.R. Gennaro (editores), Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 17, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), especialmente en la parte 8, capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

La cantidad del 2,5-diaminometil-1*H*-pirrol sustituido de fórmula general I correspondiente, incluyendo los compuestos anteriormente excluidos, en caso dado en forma de racemato, en forma de estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, en particular el hidrato, que se ha de administrar a los pacientes puede variar y depende por ejemplo del peso o la edad del paciente, y también del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la afección. Normalmente se administran entre 0,005 y 500 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 50 mg/kg de peso corporal del paciente, de como mínimo un 2,5-diaminometil-1*H*-pirrol sustituido de fórmula general I, incluyendo los compuestos anteriormente excluidos, en caso dado en forma de racemato, en forma de estereoisómero puro, en particular de enantiómero o diastereoisómero, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de una sal correspondiente, en particular una sal fisiológicamente compatible, o en forma de un solvato correspondiente, en particular el hidrato.

### 55 *Métodos farmacológicos*

#### a) *Método para determinar la afinidad por el receptor opiáceo $\mu$ humano*

La afinidad del receptor por el receptor opiáceo  $\mu$  humano se determina en una carga homogénea en placas de microtitulación. Para ello, series de diluciones del 2,5-diaminometil-1*H*-pirrol sustituido de fórmula general I a ensayar en cada caso se incuban durante 90 minutos a temperatura ambiente con una preparación de membrana receptora (15-40  $\mu$ g proteína por 250  $\mu$ l de carga de incubación) de células CHO-K1, que expresan el receptor opiáceo  $\mu$  humano (receptor opiáceo  $\mu$ ) (preparación de membrana receptora RB-HOM de la firma NEN, Zaventem, Bélgica), en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [<sup>3</sup>H]-naloxona (NET719, firma NEN, Zaventem, Bélgica) y 1 mg de perlas WGA-SPA (Wheat germ agglutinin SPA Beads de la firma Amesham/Pharmacia, Freiburg, Alemania), en un volumen total de 250  $\mu$ l. Como tampón de incubación se utilizan 50 mmol/l de Tris-HCl complementados con un 0,05% en peso de azida sódica y un 0,06% en peso de seroalbúmina bovina. Para determinar la unión no específica se añaden además 25  $\mu$ mol/l de naloxona. Una vez transcurridos los noventa minutos de incubación, las placas de microtitula-

## ES 2 319 555 T3

ción se centrifugan durante 20 minutos a 1.000 g y la radiactividad se mide en un  $\beta$ -counter (Microbeta-Trilux, firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Alemania). Se determina el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo de su unión con el receptor opiáceo  $\mu$  humano con una concentración de las sustancias de prueba de 1  $\mu\text{mol/l}$ , y se indica como la inhibición porcentual de la unión específica. Partiendo del desplazamiento porcentual, mediante diferentes concentraciones de los compuestos a ensayar de fórmula general I se calculan las concentraciones de inhibición  $\text{IC}_{50}$ , que provocan un desplazamiento de un 50 por ciento del ligando radiactivo. A través de una conversión mediante la relación de Cheng-Prusoff se obtienen valores  $K_i$  para las sustancias de ensayo.

### b) Método para determinar la inhibición de la absorción de noradrenalina y 5HT

Para poder realizar estudios *in vitro* se aíslan sinaptosomas frescos de áreas cerebrales de rata, tal como se describe en la publicación "The isolation of nerve endings from brain" de E. G. Gray y V. P. Whittaker, J. Anatomy 96, páginas 79-88, 1962. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

El tejido (hipotálamo para determinar la inhibición de la absorción de noradrenalina y médula y puente de Varolio para determinar la inhibición de la absorción de 5HT) se homogeneiza en sacarosa 0,32M enfriada con hielo (100 mg de tejido/1 ml) en un homogeneizador de vidrio con émbolo de teflón utilizando cinco impactos ascendentes y descendentes completos a 840 revoluciones por minuto.

El homogeneizado se centrifuga durante 10 minutos a 4°C y a 1.000 g. Después de una centrifugación subsiguiente a 17.000 g durante 55 minutos se obtienen los sinaptosomas (fracción  $P_2$ ), que se suspenden de nuevo en glucosa 0,32M (0,5 ml/100 mg del peso original).

La absorción se mide en cada caso en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Se utiliza un volumen de 250  $\mu\text{l}$  y la incubación se lleva a cabo a temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C) bajo atmósfera de  $\text{O}_2$ .

El tiempo de incubación es de 7,5 minutos en el caso de la  $[\text{}^3\text{H}]\text{-NA}$  y de 5 minutos en el caso de la  $[\text{}^3\text{H}]\text{-5-HT}$ . A continuación, las 96 muestras se filtran a través de una placa de microtitulación Unifilter GF/B® (Packard) y se lavan con 200 ml de tampón incubado con ayuda de un "Brabdel Cell-Harvester MPXRI-96T". La placa Unifilter GF/B se seca durante 1 hora a 55°C. A continuación, la placa se cierra con un Back seal® (Packard) y se añaden 35  $\mu\text{l}$  de líquido de escintilación por pocillo (Ultima Gold®, Packard). Después de cerrar la placa con un top seal® (Packard) y tras ajustar el equilibrio (aproximadamente 5 horas), se mide la radiactividad en un "Trilux 1450 Microbeta" (Wallac, Freiburg, Alemania).

La cantidad de la proteína utilizada en esta determinación corresponde a los valores dados a conocer en la literatura, por ejemplo tal como se describe en "Protein measurement with the folin phenol reagent", Lowry y col., J. Biol. Chem., 193, 265-275, 1951.

La literatura también ofrece descripciones detalladas de métodos correspondientes, por ejemplo en M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Engelberger, M. Haurand y B. Wilfert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036.

Cada una de las descripciones correspondientes se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

Para el transportador de NA y de 5-HT se han obtenido los siguientes datos:

Absorción de NA:  $K_m = 0,32 \pm 0,11 \mu\text{M}$

Absorción de 5HT:  $K_m = 0,084 \pm 0,011 \mu\text{M}$

### c) Análisis del efecto analgésico en el test Writhing

El análisis del efecto analgésico de los compuestos de fórmula general I según la invención se lleva a cabo en ratones mediante el test Writhing inducido por fenilquinona, modificado según I.C. Hendershot y J. Forsaith (1959) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 125, 237 - 240. La descripción correspondiente se incorpora aquí como referencia y sirve como parte de esta exposición.

Para ello se utilizan ratones NMRI macho con un peso de 25 a 30 g. Se forman grupos de 10 animales por dosis de sustancia que, 10 minutos después de la administración intravenosa de los compuestos a analizar, reciben una administración vía intraperitoneal de 0,3 ml/ratón de una solución acuosa de fenilquinona al 0,02% (Phenylbenzochinon, firma Sigma, Deisenhofen, Alemania; preparación de la solución mediante adición de un 5% en peso de etanol y conservación en baño de agua a 45°C). Los animales se introducen individualmente en jaulas de observación. Mediante un contador de pulsador se cuenta la cantidad de movimientos de extensión inducidos por el dolor (denominados reacciones Writhing = presión del cuerpo con extensión de las extremidades traseras) de 5 a 20 minutos después de la administración de fenilquinona. Como control se utilizan animales a los que sólo se les administra una solución fisiológica de sal común. Todos los compuestos se analizan en la dosis estándar de 10 mg/kg.

## ES 2 319 555 T3

La invención se explica a continuación por medio de ejemplos. Estas explicaciones son sólo ilustrativas y no limitan la idea general de la invención.

### Ejemplos

La medida de los espectros NMR se llevó a cabo en un aparato de tipo Bruker DPX 300 para los espectros de 300 MHz y en un aparato de tipo Bruker DRX 600 para los espectros de 600 MHz.

Las sustancias químicas y disolventes correspondientes se adquirieron en el mercado de los fabricantes habituales.

#### A) Instrucciones generales de síntesis para la preparación de los compuestos de fórmula general II

El pirrolcarbaldehído correspondiente (90 mmol) de fórmula general IV se disolvió en 600 ml de tetrahidrofurano y se combinó sucesivamente con la amina correspondiente de fórmula general  $\text{HNR}^4\text{R}^5$  (90 mmol) y triacetato de borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (126 mmol)). Después de 20 horas de agitación a temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C), la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotativo. El residuo así obtenido se recogió en 500 ml de agua y 200 ml de dietil éter y se ajustó a un pH 4-5 con ácido acético (30 ml). Se extrajo tres veces con 100 ml de dietil éter cada una. A continuación, la fase acuosa se ajustó a un pH 8 con una disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo cinco veces con 100 ml de dietil éter cada una. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró en el evaporador rotativo.

Los compuestos de fórmula general II preparados de acuerdo con las anteriores instrucciones generales de síntesis se muestran en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

*Compuestos de la fórmula general II*

Compuestos	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Rendimiento
<b>II-1</b>	$-(\text{CH}_2)_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2\text{-[}$		$\text{CH}_3$	<b>87</b>
<b>II-2</b>	$-(\text{CH}_2)_5\text{-[}$		$\text{CH}_3$	<b>70</b>
<b>II-3</b>	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	<b>55</b>
<b>II-4</b>	$\text{CH}_2\text{-fenilo}$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	<b>33</b>
<b>II-5</b>	$-(\text{CH}_2)_6\text{-[}$		$\text{CH}_3$	<b>61</b>

La estructura de los compuestos II-1 a II-5 se determinó en cada caso con ayuda de espectroscopia <sup>1</sup>H-NMR. Los datos NMR de los compuestos II-1 a II-3 coinciden con los datos conocidos por la literatura, tal como se indican en W. Herz y col., Journal of the American Chemical Society 1951, 73 páginas 4921-4923. A continuación se reproducen los desplazamientos químicos de compuestos seleccionados.

#### II-4 Bencilmetil (1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil) amina

$\delta$  (DMSO, 300 MHz) = 2,11 (s, 3 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3,41 - 3,44 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 3,45 - 3,48 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{-N-}$ ); 5,99 - 6,03 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-[CHCHCH-]}$ ); 6,53 - 6,58 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-[CHCHCHC-]}$ ); 7,17 - 7,32 (m, 5 H, Ph).

#### II-5 1-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)azepan

$\delta$  (DMSO, 300 MHz) = 1,52 - 1,65 (m, 8 H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$ ); 2,51 - 2,60 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$ ); 3,49 - 3,52 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{-N-}$ ); 3,62 (3 H,  $\text{N-CH}_3$ ); 5,91 - 5,98 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-[CHCHCHC-]}$ ); 5,99 - 6,04 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-[CHCHCHC-]}$ ); 6,53 - 6,61 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-[CHCHCHC-]}$ ).

#### B) Instrucciones generales de trabajo para la síntesis de los compuestos de fórmula general I según la invención

En un matraz se introdujeron cantidades equimolares de la sal de iminio correspondiente de fórmula general III y del aminometil-1H-pirrol correspondiente de fórmula general II en diclorometano, y se agitaron durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, en primer lugar la mezcla se acidificó con una disolución de HCl y las impurezas no básicas se extrajeron con dietil éter o terc-butil metil éter. A continuación, la fase acuosa se neutralizó

## ES 2 319 555 T3

con una disolución de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y el producto se extrajo con dietil éter o terc-butil metil éter. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio se obtuvo el producto, que para seguir purificándolo se transformó en el diclorhidrato con ayuda de solución etanólica de HCl y se lavó varias veces con etanol frío.

5 El siguiente ejemplo de los compuestos de fórmula general I según la invención se preparó de la siguiente manera:

### Ejemplo 1

10 *Diclorhidrato de dietil (1-metil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetil) amina*

$\delta$  (DMSO, 600 MHz) = 1,23 - 1,31 (m, 6 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 1,33 - 1,41 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 1,64 - 1,72 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 1,73 - 1,86 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 2,86 - 2,94 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 3,02 - 3,17 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ); 3,26 - 3,41 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 3,78 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 4,24 - 4,35 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ); 6,36 - 6,46 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CCHCHC-}$ ); 10,19 (s, 1 H, HCl); 10,26 (s, 1 H, HCl).

Instrucciones generales de trabajo para la síntesis automática de los compuestos de fórmula general I según la invención. La síntesis se llevó a cabo en una instalación de síntesis automática de la firma Zymark.

20

Cargas: 

- 200  $\mu\text{mol}$  del pirrol de fórmula general II
- 200  $\mu\text{mol}$  de la sal de iminio de fórmula general II

25

Volúmenes pipeteados: 

- 1 ml de solución de pirrol
- 1 ml de solución de sal de iminio

30

Soluciones madre: 

- Solución de pirrol 0,2M en MeCN (solución I)
- Solución de sal de iminio 0,2M en DMF (solución II)

35

### Realización de la síntesis

En un recipiente de vidrio con rosca y con tapa de diafragma se introdujeron a 20°C 200  $\mu\text{mol}$  de la sal de iminio de fórmula general III (solución II, 1 ml) y se mezclaron con 200  $\mu\text{mol}$  del derivado de pirrol (solución I, 1 ml). La solución de reacción se agitó durante 16 horas a 18°C. A continuación se añadieron, a 20°C, 2 ml de una disolución de HCl (0,1M) y 2 ml de diclorometano. La solución de reacción se mezcló durante 30 minutos en un reactor centrifugador. Después se retiró el elemento agitador y el recipiente se lavó con 2 ml de diclorometano.

45

### Elaboración de la síntesis

La fase orgánica se retiró y desechó. En el Vortexer se añadieron 4 ml de diclorometano y a continuación la carga se mezcló durante otros 10 minutos en el reactor centrifugador. Después de la centrifugación, de nuevo se retiró y desechó la fase orgánica y la fase acuosa se mezcló otra vez con 4 ml de diclorometano y se ajustó a un pH 8-9 con 0,7 ml de una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  al 7,5%. La solución se mezcló intensamente en el reactor centrifugador y la fase orgánica se separó y reunió después de la centrifugación. La fase acuosa se extrajo de nuevo de forma análoga con 4 ml de diclorometano. A continuación, las fases orgánicas reunidas se secaron mediante un cartucho de  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron bajo presión reducida.

55

Correspondientemente se prepararon los siguientes ejemplos de los compuestos de fórmula general I según la invención:

### Ejemplo 2

60

*1-(1-metil-5-piperidin-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetil)-4-metilpiperidina*

MS: (ESI) m/z = 290 [ $\text{M}^+ + 1$ ]; 205; 191; 108.

65

## ES 2 319 555 T3

### Ejemplo 3

*4-[1-metil-5-(4-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetil]morfolina*

5 MS: (ESI) m/z = 355 [M<sup>+</sup> + 1]; 193; 108.

### Ejemplo 4

10 *1-(1-metil-5-piperidin-1-ilmetil-1H-pirrol-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina*

MS: (ESI) m/z = 353 [M<sup>+</sup> + 1]; 268; 190; 108.

### 15 Ejemplo 5

*1-[5-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil]azepan*

20 MS: (ESI) m/z = 380 [M<sup>+</sup> + 1]; 281; 205; 108.

### Ejemplo 6

25 *Bencil [5-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil] metilamina*

MS: (ESI) m/z = 402 [M<sup>+</sup> + 1]; 281; 227

### Ejemplo 7

30 *4-[5-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil]morfolina*

MS: (ESI) m/z = 368 [M<sup>+</sup> + 1]; 281; 193; 108.

### 35 Ejemplo 8

*(5-azepan-1-ilmetil-1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)bencilmetilamina*

40 MS: (ESI) m/z = 326 [M<sup>+</sup> + 1]; 227; 205; 108.

### Ejemplo 9

45 *Bencilmetil [1-metil-5-(2-metilpiperidin-1-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetil] amina*

MS: (ESI) m/z = 326 [M<sup>+</sup> + 1]; 227; 204; 108.

### 50 Ejemplo 10

*Bencilmetil [1-metil-5-(4-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1H-pirrol-2-ilmetil] amina*

55 MS: (ESI) m/z = 326 [M<sup>+</sup> + 1]; 227; 108.

### *Datos farmacológicos*

60 b) *Inhibición de la absorción de 5-HT e inhibición de la absorción de noradrenalina (NA)*

La inhibición de la absorción de 5-HT y la inhibición de la absorción de noradrenalina de los 2,5-diaminometil-1H-pirroles de fórmula general I según la invención se determinó tal como se describe más arriba. La siguiente Tabla 2 muestra los valores de algunos compuestos seleccionados.

65

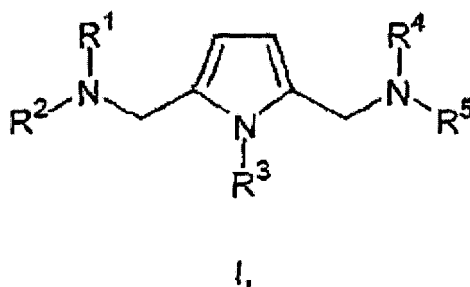
Tabla 2

Compuesto según el ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3</sup>	Inhibición de la absorción de 5HT [2]	Inhibición de la absorción de NA [3]
1	]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	34	
2	]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[4-CH <sub>3</sub>		]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>3</sub>	72	
3	]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[4N-fenilo		]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		CH <sub>3</sub>	59	71
4	]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -[4N-fenilo		]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[		CH <sub>3</sub>	48	77
5	]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[4-CH <sub>2</sub> -fenilo		]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -[		CH <sub>3</sub>	64	100
6	]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[4-CH <sub>2</sub> -fenilo		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	61	100
7	]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[4-CH <sub>2</sub> -fenilo		]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[		CH <sub>3</sub>	55	100
8	]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -[		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -fenilo	CH <sub>3</sub>		62
9	]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[2-CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -fenilo	CH <sub>3</sub>		57
10	]- (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -[4-fenilo		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -fenilo	CH <sub>3</sub>		53

[2] Absorción de 5-HT, rata, 10 μm, % de inhibición;  
 [3] Absorción de NA, rata, 10 μM inhibición.

## REIVINDICACIONES

1. 2,5-diaminometil-1*H*-pirroles sustituidos de la fórmula general I siguiente



donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático saturado o insaturado que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez, de forma simple o múltiple, con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

R<sup>3</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido;

R<sup>4</sup> representa un grupo hidrógeno; un grupo alifático lineal o ramificado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, saturado o insaturado; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilenol lineal o ramificado; o un grupo arilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido unido a través de un grupo alquilenol lineal o ramificado;

R<sup>5</sup> representa un grupo alifático lineal o ramificado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, saturado o insaturado; un grupo cicloalifático saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilenol lineal o ramificado; o un grupo arilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido unido a través de un grupo alquilenol lineal o ramificado; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático saturado o insaturado que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

pudiendo estar sustituidos los grupos alifáticos arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alcoxi(C<sub>1-6</sub>) y fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, cuyos sustituyentes se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

## ES 2 319 555 T3

5 pudiendo estar sustituidos los grupos arilo arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

10 pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalifáticos arriba mencionados en las posiciones de los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

20 si es el caso opcionalmente en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes;

25 quedando excluidos los compuestos de fórmula general I en los que

los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> y los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, en cada caso junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman el mismo grupo seleccionado de entre pirrolidinilo, morfolinilo y piperidinilo, y el grupo R<sup>3</sup> representa en cada caso un grupo metilo;

y también los compuestos de fórmula general I en los que

35 los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo piperidinilo, y los grupos R<sup>3</sup> a R<sup>5</sup> representan en cada caso un grupo metilo.

2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))), furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; preferentemente, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo seleccionado de entre el grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple;

55 de forma especialmente preferente, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo imidazolidinilo, aziridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple;

65 pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>).

## ES 2 319 555 T3

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizados** porque el grupo R<sup>3</sup> representa un grupo alifático (C<sub>1-10</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alcoxi(C<sub>1-6</sub>) y fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, cuyos sustituyentes se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

preferentemente un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) lineal o ramificado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alcoxi(C<sub>1-6</sub>) y fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, cuyos sustituyentes se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

de forma especialmente preferente un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

4. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque el grupo R<sup>4</sup> representa un grupo hidrógeno; un grupo alifático(C<sub>1-10</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alcoxi(C<sub>1-6</sub>) y fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, cuyos sustituyentes se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>); un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilenos(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado; o un grupo arilo de 5 a 14 miembros sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilenos(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado;

preferentemente un grupo hidrógeno; un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) lineal o ramificado; un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, que puede estar unido a través de un grupo alquilenos(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado; o un grupo fenilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilenos(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado;

de forma especialmente preferente un grupo hidrógeno, un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo, o un grupo bencilo;

pudiendo estar sustituidos los grupos arilo arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalifáticos arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>).

5. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque el grupo R<sup>5</sup> representa un grupo alifático(C<sub>1-10</sub>) lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alcoxi(C<sub>1-5</sub>) y fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, cuyos sustituyentes se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>); un grupo cicloalifático de 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, que en caso dado presenta como mínimo un heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar unido a través de un grupo alquilenos(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado; o un grupo arilo de 5 a 14 miembros sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilenos(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado;

## ES 2 319 555 T3

preferentemente un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) lineal o ramificado; un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, que puede estar unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado; o un grupo fenilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado;

5

de forma especialmente preferente un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, o un grupo bencilo;

10 pudiendo estar sustituidos los grupos arilo arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o  
15 bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

20 pudiendo estar sustituidos los grupos cicloalifáticos arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o  
25 bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>).

6. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple;

40 preferentemente, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo seleccionado de entre el grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple;

de forma especialmente preferente, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo imidazolidinilo, aziridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple;

50 pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>).

7. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1-6, **caracterizados** porque los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo seleccionado de entre el grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma

## ES 2 319 555 T3

simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

el grupo R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) lineal o ramificado, sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, pudiendo seleccionarse los sustituyentes, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en halógeno, hidroxilo, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alcoxi(C<sub>1-6</sub>) y fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, cuyos sustituyentes se pueden seleccionar, en cada caso independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

el grupo R<sup>4</sup> representa un grupo hidrógeno; un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) lineal o ramificado; un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, que puede estar unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado; o un grupo fenilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado;

el grupo R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo(C<sub>1-5</sub>) lineal o ramificado; un grupo cicloalifático de 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 miembros saturado o insaturado, que puede estar unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado; o un grupo fenilo sustituido como mínimo de forma simple o no sustituido, unido a través de un grupo alquilen(C<sub>1-3</sub>) lineal o ramificado; o

los grupos R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo cicloalifático saturado o insaturado, que eventualmente presenta como mínimo otro heteroátomo seleccionado de entre el grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro de anillo y que puede estar sustituido de forma simple o múltiple, igual o diferente, con sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>);

pudiendo estar sustituidos los grupos arilo arriba mencionados con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en alquilo(C<sub>1-5</sub>), -C(=O)-O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -O-alquilo(C<sub>1-5</sub>), Cl, F, Br, I, -C(=O)-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, furanilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, tiofenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, piridinilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple, fenilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple y bencilo en caso dado sustituido como mínimo de forma simple; pudiendo el propio sustituyente de furanilo, tiofenilo, piridinilo, fenilo o bencilo correspondiente no estar sustituido o estar sustituido a su vez de forma simple o múltiple con sustituyentes seleccionados, independientemente entre sí, de entre el grupo consistente en hidroxilo, F, Cl, Br, I, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1-5</sub>), -N(alquilo(C<sub>1-5</sub>))<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, alquilo(C<sub>1-5</sub>) y alcoxi(C<sub>1-5</sub>).

8. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo imidazolidinilo, aziridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, fenilo y bencilo;

R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo;

R<sup>4</sup> representa un grupo hidrógeno, un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo y neopentilo, o un grupo bencilo;

R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo y neopentilo, o un grupo bencilo;

o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, junto con el átomo de nitrógeno que los une como miembro de anillo, forman un grupo imidazolidinilo, aziridinilo, acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, azocanilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo, que puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo consistente en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, fenilo y bencilo.

## ES 2 319 555 T3

9. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de entre el grupo consistente en dietil (1-metil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetil) amina,

1-(1-metil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetil)-4-metilpiperidina,

4-[1-metil-5-(4-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1*H*-pirrol-2-ilmetil]morfolina,

1-(1-metil-5-piperidin-1-ilmetil-1*H*-pirrol-2-ilmetil)-4-fenilpiperazina,

1-[5-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-ilmetil]azepan,

bencil 5-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-ilmetil] metilamina,

4-[5-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-ilmetil]morfolina,

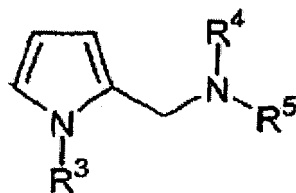
(5-azepan-1-ilmetil-1-metil-1*H*-pirrol-2-ilmetil)bencilmetilamina,

bencilmetil [1-metil-5-(2-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1*H*-pirrol-2-ilmetil] amina y

bencilmetil [1-metil-5-(4-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1*H*-pirrol-2-ilmetil] amina,

en cada caso opcionalmente en forma de sus estereoisómeros puros, en particular de enantiómeros o diastereoisómeros, en forma de sus racematos o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o en cada caso en forma de las sales correspondientes o en cada caso en forma de los solvatos correspondientes.

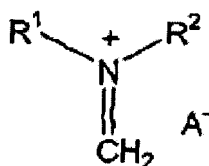
10. Procedimiento para la producción de compuestos de 2,5-diaminometil-1*H*-pirrol de fórmula general I según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque un compuesto de fórmula general II



II,

en la que los grupos  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen el significado indicado en una o más de las reivindicaciones 1 a 9,

se somete a reacción con una sal de iminio de fórmula general III



III,

en la que los grupos  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado indicado en una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y  $A^-$  representa un anión adecuado, preferentemente  $Cl^-$ ,  $AlCl_4^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$  o  $CF_3-SO_3^-$  (anión triflato),

y el compuesto así obtenido se purifica en caso dado y se aísla en caso dado.

11. Medicamento que contiene como mínimo un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, incluyendo los compuestos excluidos, y en caso dado una o más sustancias auxiliares fisiológicamente compatibles.

12. Medicamento según la reivindicación 11, para la regulación, preferentemente la inhibición, de la absorción de 5-hidroxitriptamina-(5-HT).

## ES 2 319 555 T3

13. Medicamento según la reivindicación 11 para la regulación, preferentemente la inhibición, de la absorción de noradrenalina (NA).

5 14. Medicamento según la reivindicación 11 para la regulación de los receptores opiáceos, preferentemente para la regulación de los receptores opiáceos  $\mu$ .

10 15. Medicamento según una o más de las reivindicaciones 11 a 14 para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, como mínimo parcialmente, los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o los receptores de noradrenalina (NA) y/o los receptores opiáceos, en particular los receptores opiáceos  $\mu$ .

16. Medicamento según una o más de las reivindicaciones 11 a 15 para el tratamiento del dolor.

15 17. Medicamento según la reivindicación 16 para el tratamiento de dolores seleccionados de entre el grupo consistente en dolores agudos, dolores crónicos y dolores neuropáticos.

18. Medicamento según una o más de las reivindicaciones 11 a 15 para la profilaxis y/o el tratamiento de síndromes de abstinencia, trastornos de la memoria, enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedades cardiovasculares, afecciones relacionadas con la retención de agua, motilidad intestinal (diarrea), incontinencia urinaria, anorexia, tinnitus, prurito, depresiones, disfunciones sexuales, preferentemente disfunción eréctil, o enfermedades de las vías respiratorias, trastornos de la conducta alimentaria, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en obesidad, bulimia, anorexia, caquexia y diabetes de tipo II (diabetes no insulino dependiente), o como ansiolíticos, como diuréticos, para la inhibición del reflejo de micción, para reducir el potencial de adicción a opiáceos, preferentemente a la morfina, para la modulación de la actividad motora, para influir en el sistema cardiovascular, preferentemente para la vasodilatación de las arterias, o para la regulación del balance electrolítico.

20 25 30 19. Utilización de como mínimo un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, incluyendo los compuestos excluidos, para producir un medicamento para regular la absorción de 5-hidroxitriptamina-(5-HT), preferentemente inhibir la absorción de 5-hidroxitriptamina-(5-HT).

35 20. Utilización de como mínimo un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, incluyendo los compuestos excluidos, para producir un medicamento para regular la absorción de noradrenalina (NA), preferentemente inhibir la absorción de noradrenalina (NA).

40 21. Utilización de como mínimo un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, incluyendo los compuestos excluidos, para producir un medicamento para la regulación de los receptores opiáceos, preferentemente para la regulación de los receptores opiáceos  $\mu$ .

45 22. Utilización de como mínimo un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, incluyendo los compuestos excluidos, para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades en los que intervienen, como mínimo parcialmente, los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y/o los receptores de noradrenalina (NA) y/o los receptores opiáceos, en particular los receptores opiáceos  $\mu$ .

50 23. Utilización de como mínimo un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, incluyendo los compuestos excluidos, para producir un medicamento para el tratamiento del dolor, preferentemente dolor seleccionado de entre el grupo consistente en dolor agudo, dolor crónico y dolor neuropático.

55 60 24. Utilización de como mínimo un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, incluyendo los compuestos excluidos, para producir un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de síndromes de abstinencia, trastornos de la memoria, enfermedades neurodegenerativas, preferentemente seleccionadas de entre el grupo consistente en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedades cardiovasculares, afecciones relacionadas con la retención de agua, motilidad intestinal (diarrea), incontinencia urinaria, anorexia, tinnitus, prurito, depresiones, disfunciones sexuales, preferentemente disfunción eréctil, o enfermedades de las vías respiratorias, trastornos de la conducta alimentaria, preferentemente seleccionados de entre el grupo consistente en obesidad, bulimia, anorexia, caquexia y diabetes de tipo II (diabetes no insulino dependiente), o como ansiolíticos, como diuréticos, para la inhibición del reflejo miccional, para reducir el potencial de adicción a opiáceos, preferentemente a la morfina, para la modulación de la actividad motora, para influir en el sistema cardiovascular, preferentemente para la vasodilatación de las arterias, o para la regulación del balance electrolítico.

65